

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 01 September 1999 (01.09.99)	
International application No. PCT/EP99/00701	Applicant's or agent's file reference 4-30383/A
International filing date (day/month/year) 03 February 1999 (03.02.99)	Priority date (day/month/year) 05 February 1998 (05.02.98)
Applicant MAROWSKY, Gerd et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

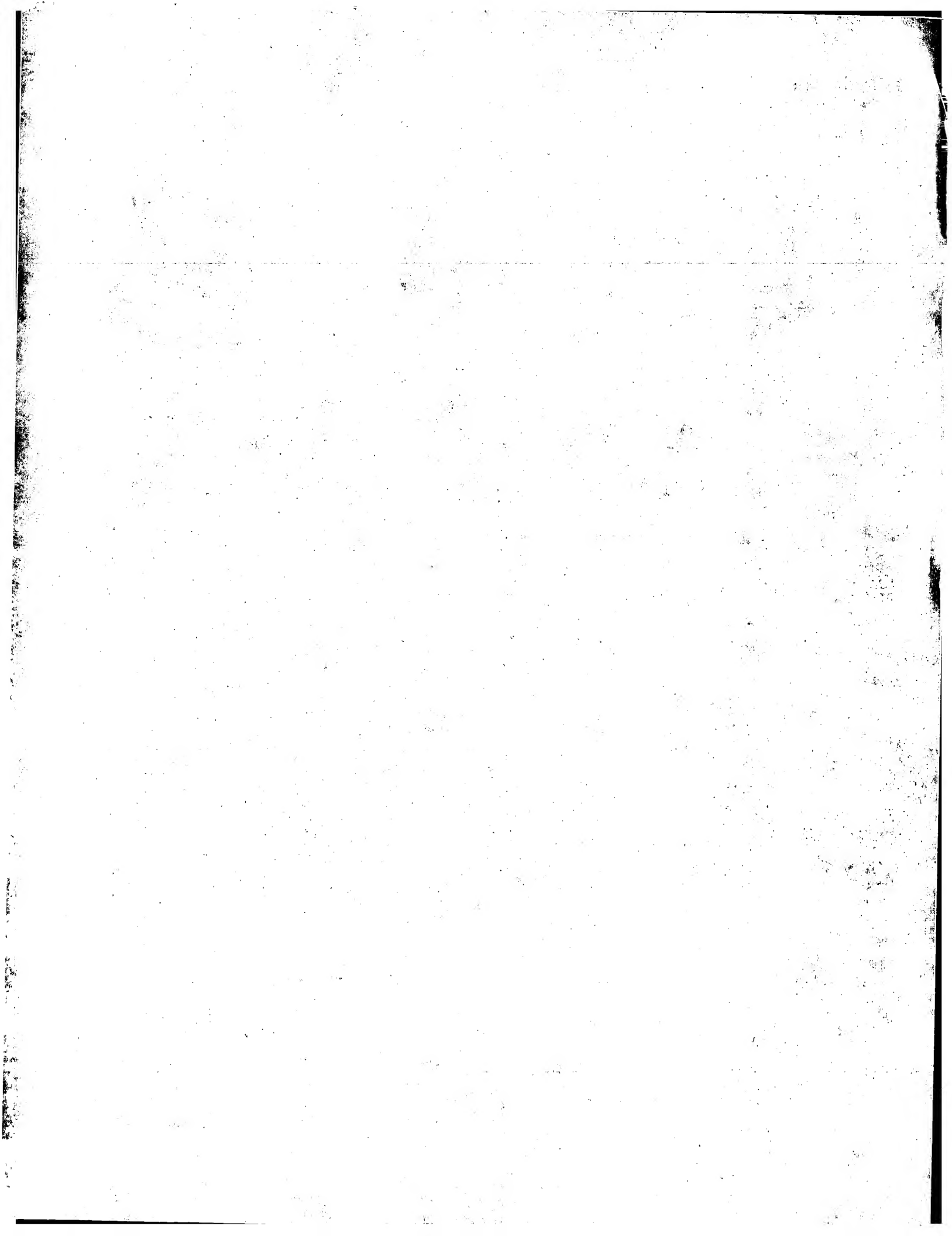
☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

04 August 1999 (04.08.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer A. Karkachi</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	---



E.K.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BECKER, Konrad
Novartis AG
Patent- und Markenabteilung
Lichtstrasse 35
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year)

14 October 1999 (14.10.99)

Applicant's or agent's file reference

4-30383/A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP99/00701

International filing date (day/month/year)

03 February 1999 (03.02.99)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant.



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.
Brunner Strasse 59
A-1235 Vienna
Austria

State of Nationality

AT

State of Residence

AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.
Brunner Strasse 59
A-1230 Vienna
Austria

State of Nationality

AT

State of Residence

AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

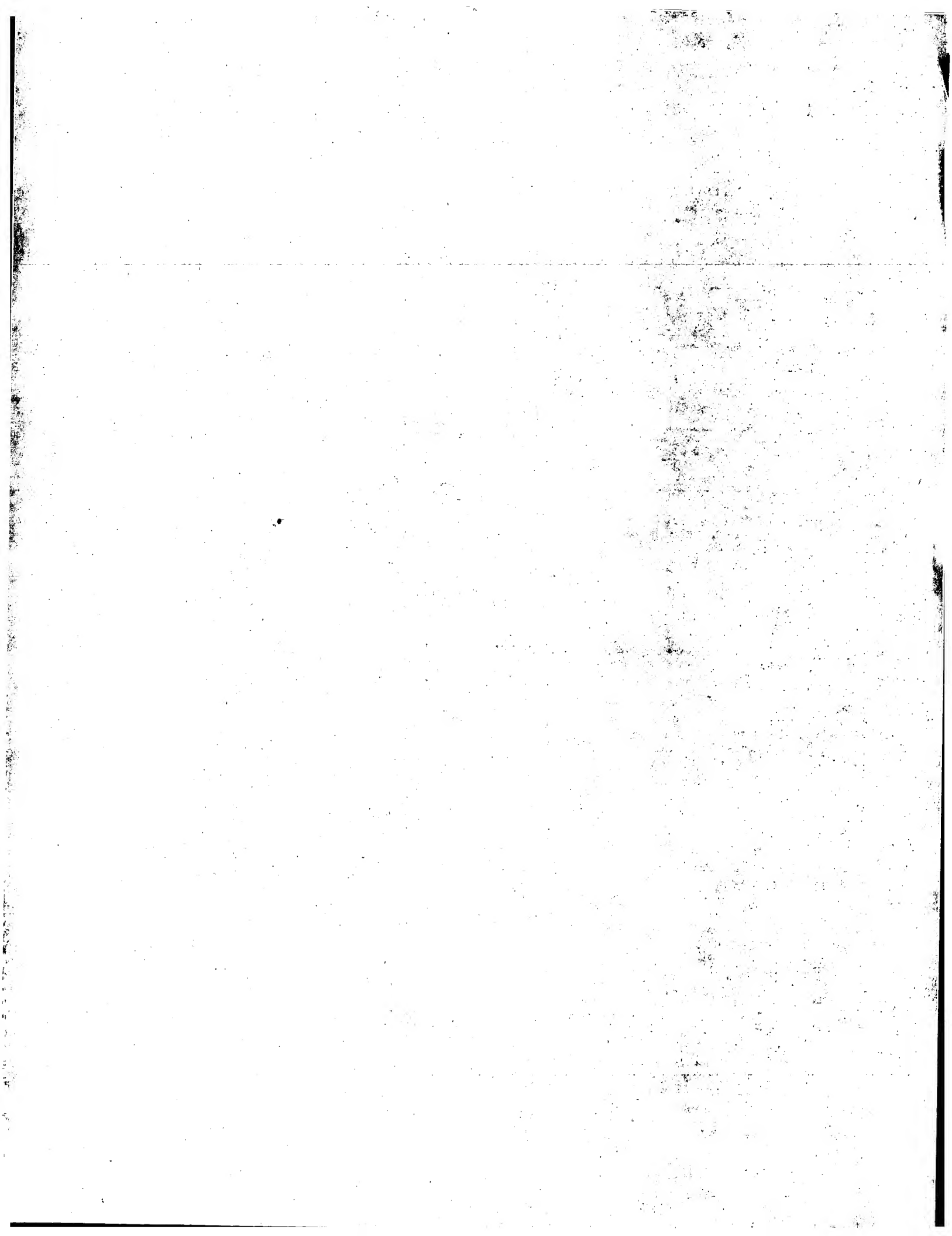
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Aino Metcalfe

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



PATENT COOPERATION TREATY

WO 99/40415
PCT/EP99/00701

DAN

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BECKER, Konrad
Novartis AG
Patent- und Markenabteilung
Lichtstrasse 35
CH-4002 Basel
SUISSE

P + TM Dept.

19. Aug. 1999

JVA

APPL. M/D F/L PS/TS

Kopien:

Date of mailing (day/month/year)
12 August 1999 (12.08.99)

Applicant's or agent's file reference
4-30383/A ✓

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/EP99/00701 ✓

International filing date (day/month/year)
03 February 1999 (03.02.99)

Priority date (day/month/year)
05 February 1998 (05.02.98)

Applicant
NOVARTIS AG et al

Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU,CN,EP,IL,JP,KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CU,CZ,DE,DK,EA,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU, ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD, SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

- Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 12 August 1999 (12.08.99) under No. WO 99/40415

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Switzerland

Authorized officer

J. Zahra

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38

Form PCT/IB/308 (July 1996)

2777190

ATTACHMENT A

19. Aug. 1999

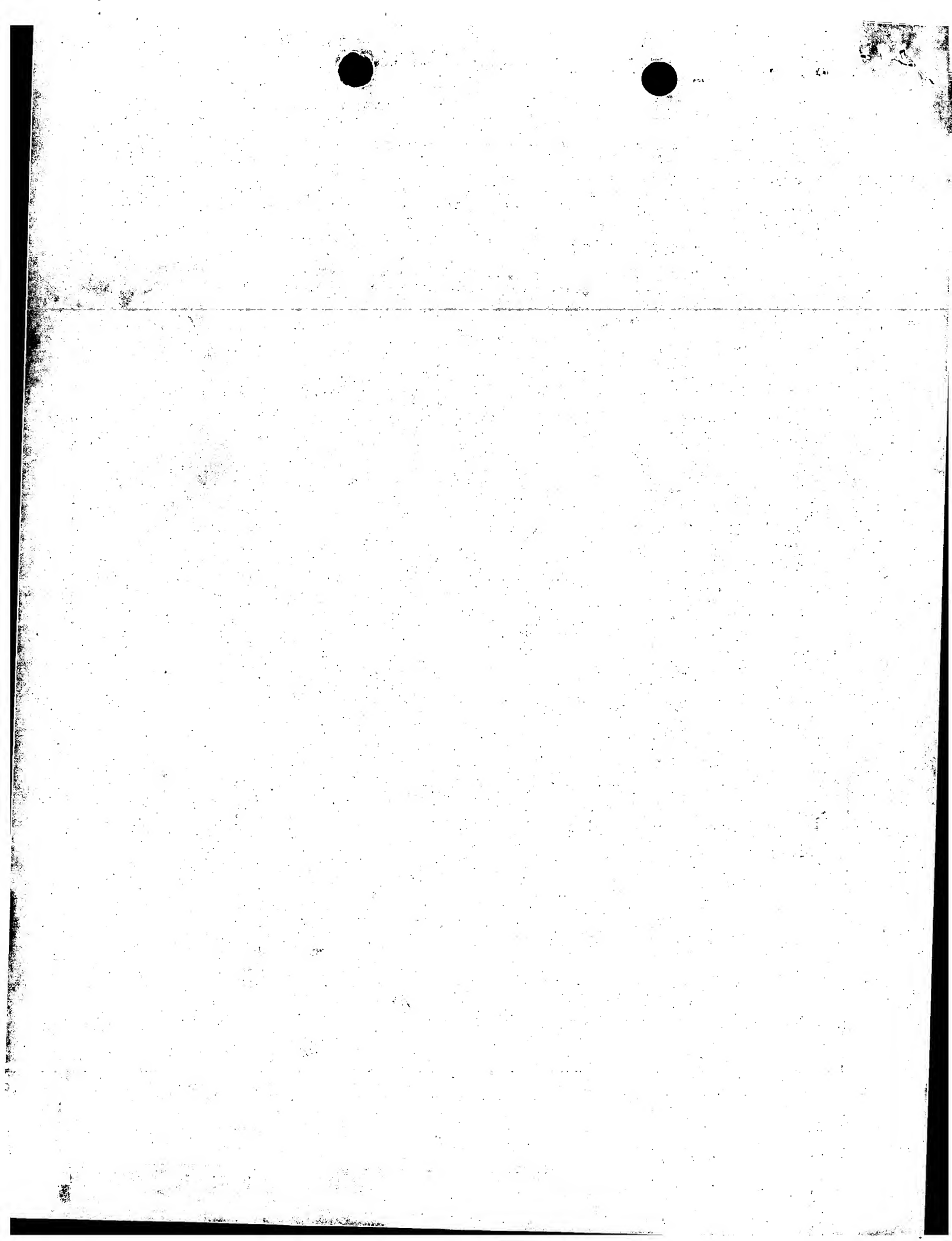
19. AUG. 1999

ERSTLICHE ANNAHME
19. AUG. 1999

Continuation of Form PCT/IB/308

**NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF
THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES**

Date of mailing (day/month/year) 12 August 1999 (12.08.99)	IMPORTANT NOTICE
Applicant's or agent's file reference 4-30383/A	International application No. PCT/EP99/00701
<p>The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.</p>	



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BECKER, Konrad
Novartis AG
Patent- und Markenabteilung
Lichtstrasse 35
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 21 April 1999 (21.04.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 4-30383/A ✓	
International application No./ PCT/EP99/00701 ✓	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant NOVARTIS AG et al	International filing date (day/month/year) ✓ 03 February 1999 (03.02.99) Priority date (day/month/year) ✓ 05 February 1998 (05.02.98)

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
05 Febr 1998 (05.02.98) ✓	278/98 ✓	CH ✓	09 April 1999 (09.04.99)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

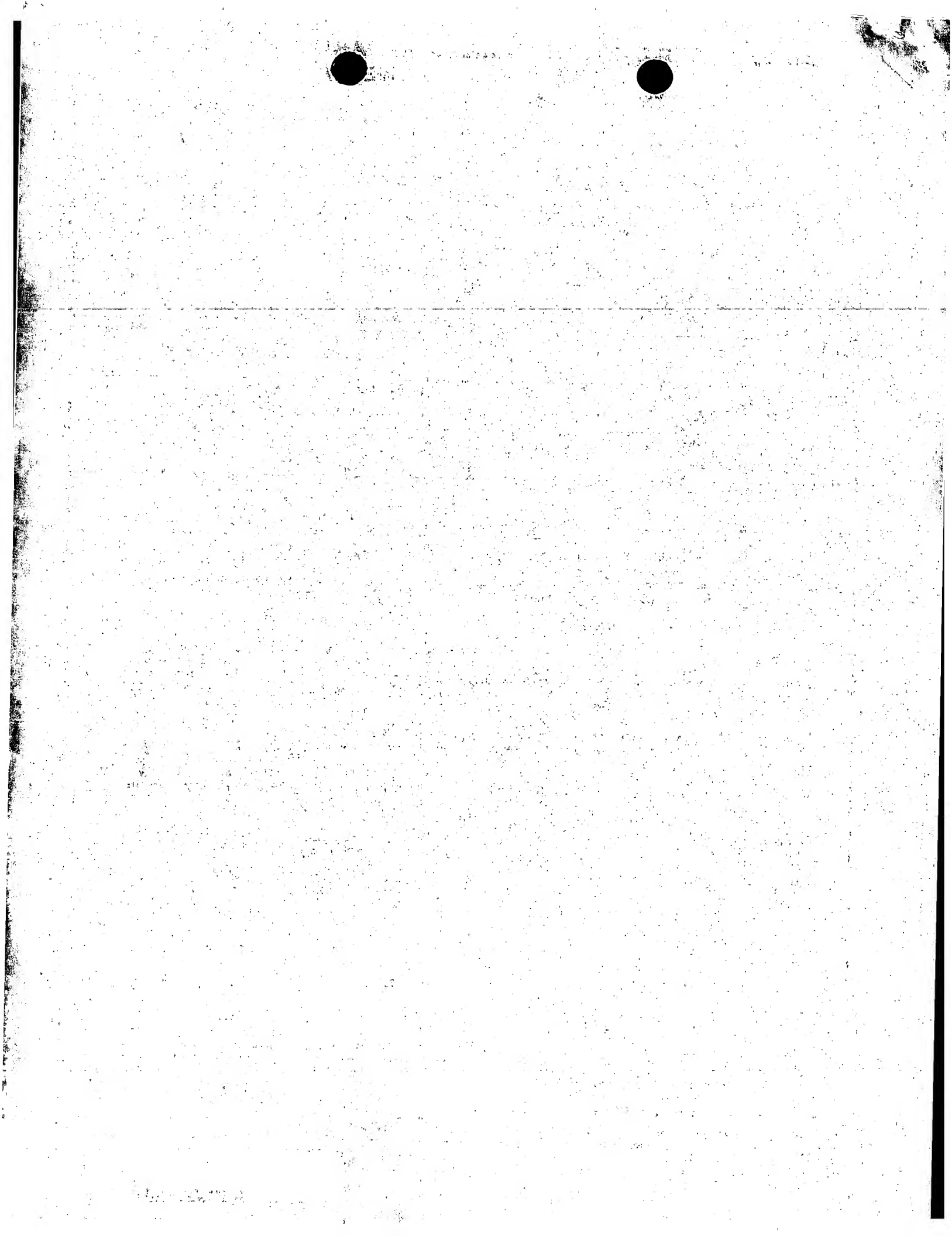
Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Aino Metcalfe

Telephone No. (41-22) 338.83.38

002578684



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

10

Becker, K.
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

TM Dept.				
13. Jan. 2000				
APPL	M/D	F/L	PS/TS	
Kopien:				

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHIED
(Regel 66 PCT)

(written opinion)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 11.01.2000

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

4-30383/A ✓

ANTWORT FÄLLIG innerhalb von **3 Monat(en)**
ab obigem Absendedatum

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP99/00701 ✓

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)

03/02/1999

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)

05/02/1998

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK

G01N21/64

Anmelder

NOVARTIS AG et al.

- Dieser Bescheid ist der **erste** schriftliche Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde
- Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheides
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

- Der Anmelder wird **aufgefordert**, zu diesem Bescheid **Stellung zu nehmen**

Wann? Siehe oben genannte Frist. Der Anmelder kann vor Ablauf dieser Frist bei der Behörde eine Verlängerung beantragen, siehe Regel 66.2 d).

Wie? Durch Einreichung einer schriftlichen Stellungnahme und gegebenenfalls von Änderungen nach Regel 66.3. Zu Form und Sprache der Änderungen, siehe Regeln 66.8 und 66.9.

Dazu: Hinsichtlich einer zusätzlichen Möglichkeit zur Einreichung von Änderungen, siehe Regel 66.4. Hinsichtlich der Verpflichtung des Prüfers, Änderungen und/oder Gegenvorstellungen zu berücksichtigen, siehe Regel 66.4 bis. Hinsichtlich einer formlosen Erörterung mit dem Prüfer, siehe Regel 66.6.

Wird keine Stellungnahme eingereicht, so wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht auf der Grundlage dieses Bescheides erstellt.

- Der Tag, an dem der internationale vorläufige Prüfungsbericht gemäß Regel 69.2 spätestens erstellt sein muß, ist der: 05/06/2000.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragte Behörde:

 Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

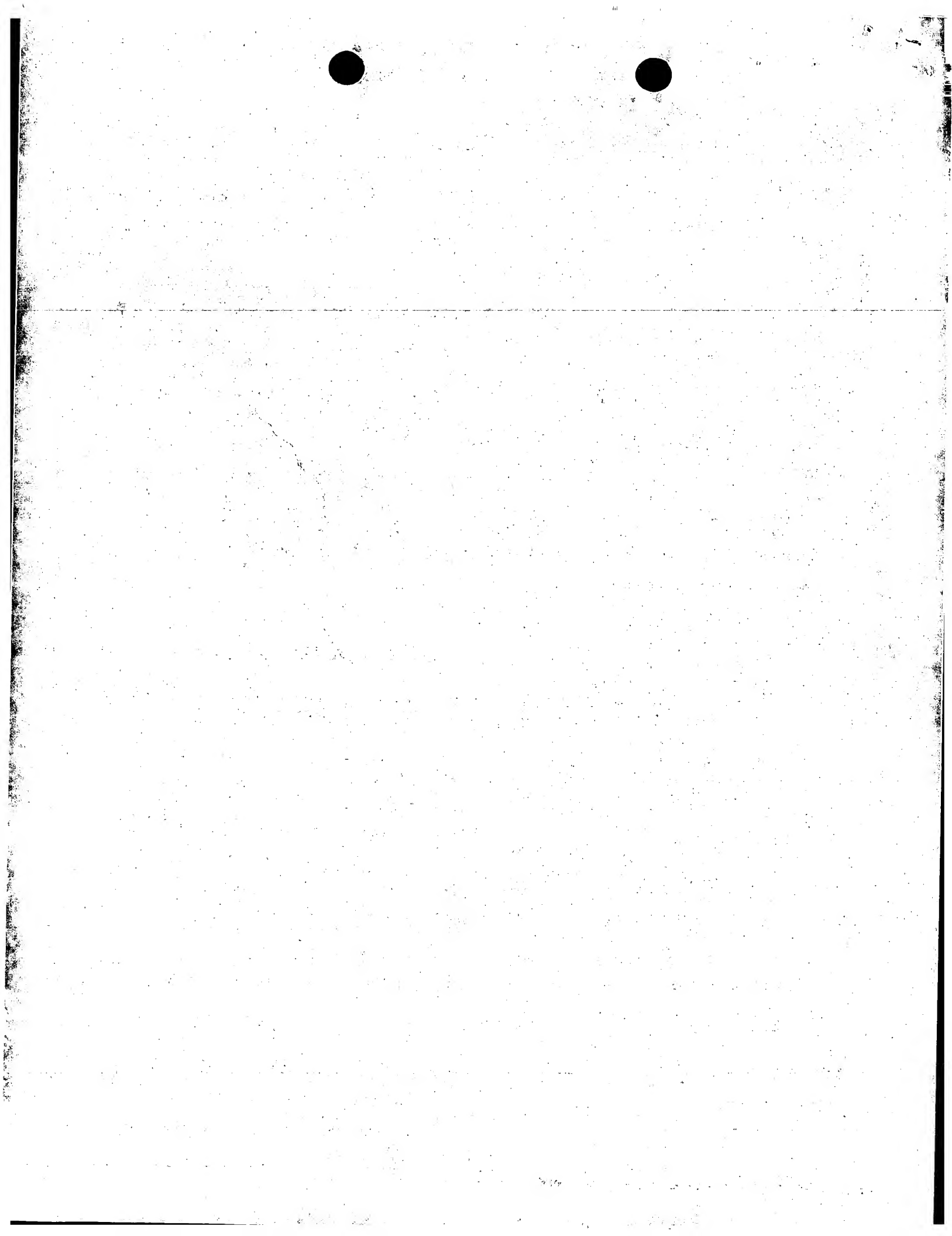
Bevollmächtigter Bediensteter / Prüfer

Thomte, M

Formalsachbearbeiter (einschl. Fristverlängerung)

Weber, R
Tel. +49 89 2399-6688





2801
Translation
09601484

Applicant's or agent's file reference 4-30383/A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/00701	International filing date (day/month/year) 03 February 1999 (03.02.99)	Priority date (day/month/year) 05 February 1998 (05.02.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 21/64		
Applicant NOVARTIS AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 04 August 1999 (04.08.99)	Date of completion of this report 30 May 2000 (30.05.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

RECEIVED

NOV -9 2000

TC 2800 MAIL ROOM

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/00701

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

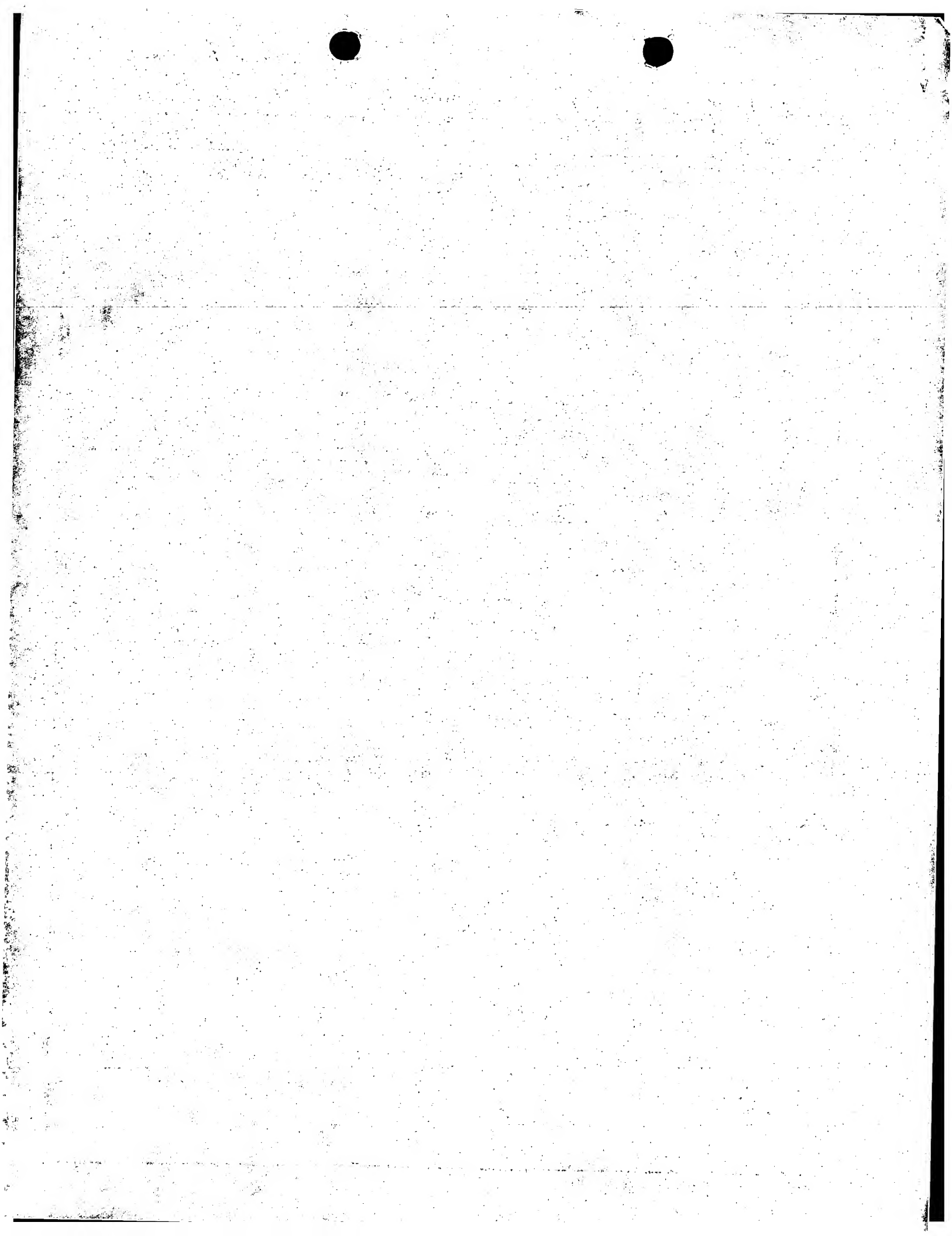
- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-22, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-10, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1,2, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/00701

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. The invention concerns a method for exciting and determining luminescence in an analyte sample that is in contact with the waveguide layer of an optical layer waveguide. Known measurement methods of this type (known from WO-95/33198, for example) set high demands on the positioning accuracy of the exciting light in relation to the coupling elements in order to achieve adequate light coupling and hence sensitivity. The use of adjusting components is therefore indispensable, which complicates the technical structure. This is particularly perceptible in the case of array constructions. The latter represent the problem addressed by the invention.
2. According to the applicants (see page 2 of the application), it has been surprisingly discovered that the luminescence collector principle can be used in the case of optical layer waveguides, avoiding the problems associated with the coupling of the exciting light, if the exciting light is at least in part directed directly onto the analyte sample volume, without using coupling elements, in order to generate luminescence.

3. Claim 1 thus differs from the known methods (from WO-95/33198, for example) in that luminescence is generated by non-evanescent excitation in the analyte sample volume, and in that the luminescent radiation generated in the region next to the surface of the waveguide layer is guided to the measurement device, after entering said waveguide layer, enabling the above-mentioned problem to be solved.
4. Independent Claims 8 and 10 concern devices comprising, *inter alia*, a transparent substrate and a waveguide layer, that can carry out said method.
5. None of the other search report citations describes or suggests the totality of features of the independent claims. The subject matter of Claims 1, 8 and 10 is therefore novel (PCT Article 33(2)) and involves an inventive step (PCT Article 33(3)).
6. The industrial applicability of the invention as defined in the claims is established, and therefore the requirements of PCT Article 33(4) are met.
7. Dependent Claim 8 concerns an advantageous development of the device as per Claim 8 and therefore also meets the pertinent requirements.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

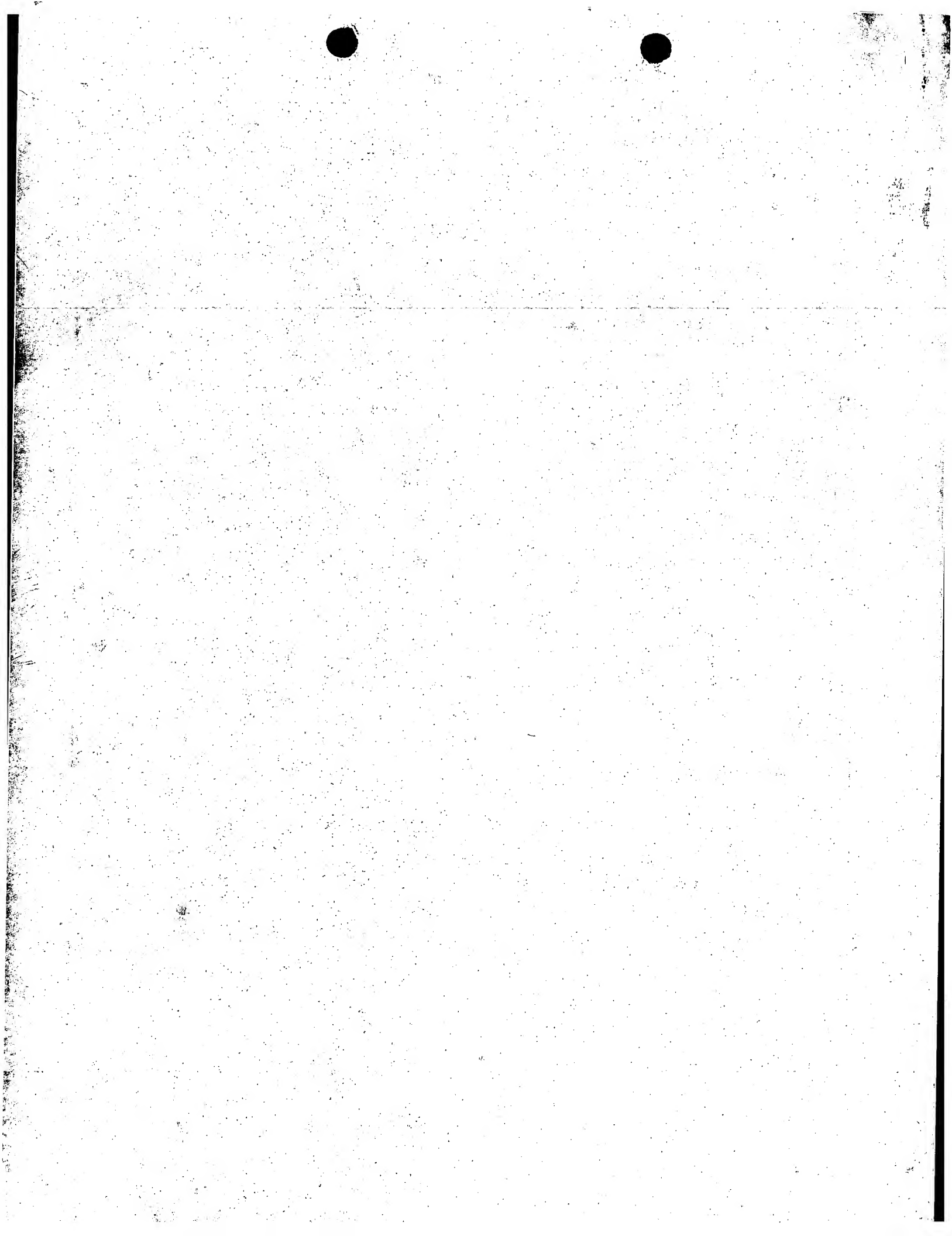
International application No.

PCT/EP 99/00701

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

8. Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description did not indicate the relevant prior art disclosed in document EP-A-0 793 090 and did not cite that document.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/00701

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 G01N21/64 G01N21/76 G01N21/77

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 793 090 A (AVL MEDICAL INSTR AG) 3 September 1997 see column 4, line 34 - column 5, line 25 see column 6, line 21 - line 33; figures 1,2,5 see column 4, line 34 - column 5, line 25 see column 6, line 21 - line 33; figures 1,2,5,6	1-10
Y	WO 95 33198 A (CIBA GEIGY AG ;SCHOTT GLASWERKE (DE); ZEISS STIFTUNG, (DE); DANIELZ) 7 December 1995 cited in the application see page 1, line 14 - line 15 see page 2, line 25 - page 3, line 2 see page 4, line 21 - page 5, line 10 see page 5, line 20 - page 6, line 5; figures 1,2	1-3,6-10
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 1999

Date of mailing of the international search report

28/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

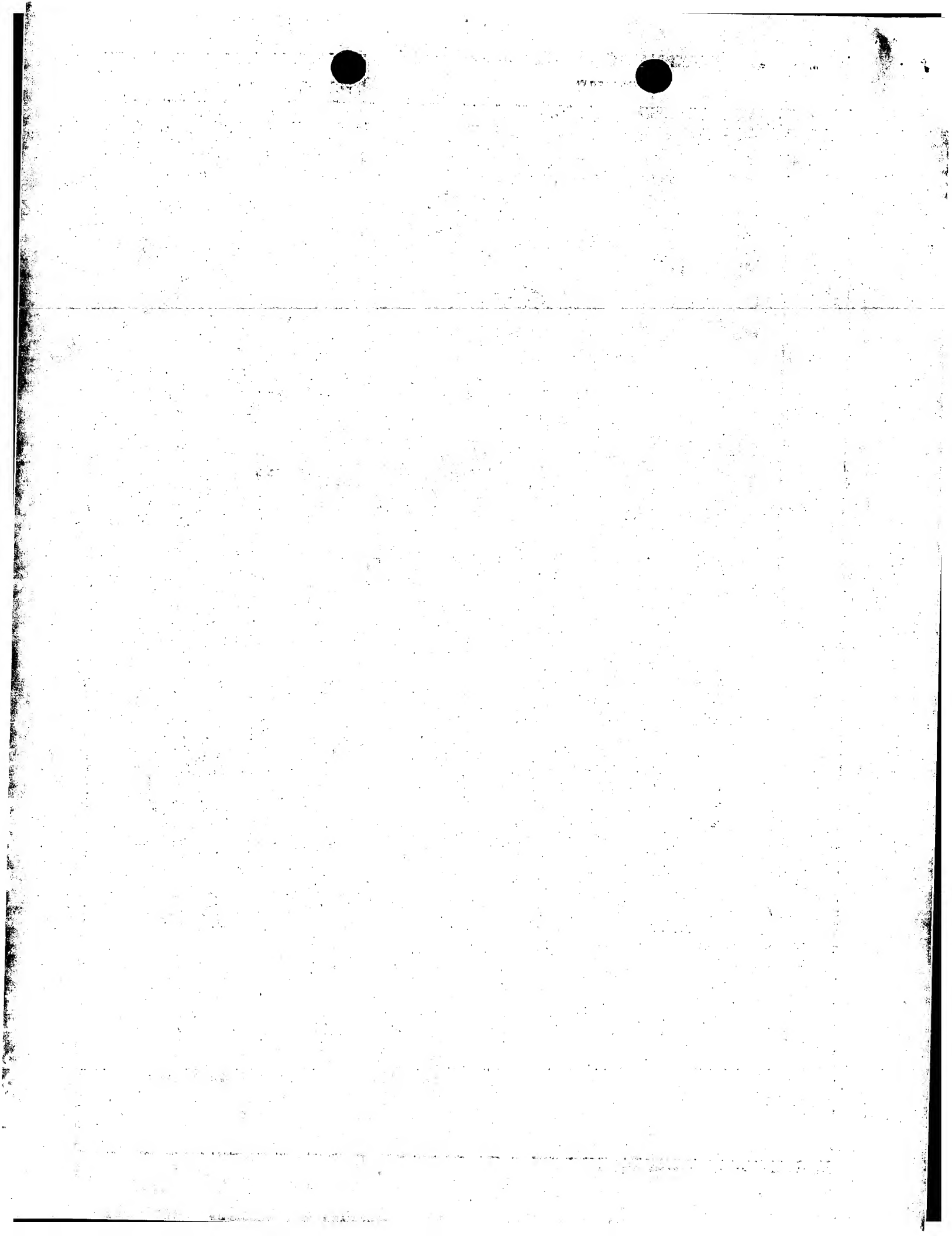
Navas Montero, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ional Application No

PCT/EP 99/00701

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 244 394 A (AVL AG) 4 November 1987 see page 13, line 35 - page 14, line 7 see page 16, line 8 - page 17, line 9 see page 18, line 34 - page 19, line 26 see page 19, line 35 - page 20, line 20; figures 1,4,6	4,5
A	EP 0 725 270 A (DAIKIN IND LTD) 7 August 1996 see page 3, line 3 - line 13; figure 25	1,10



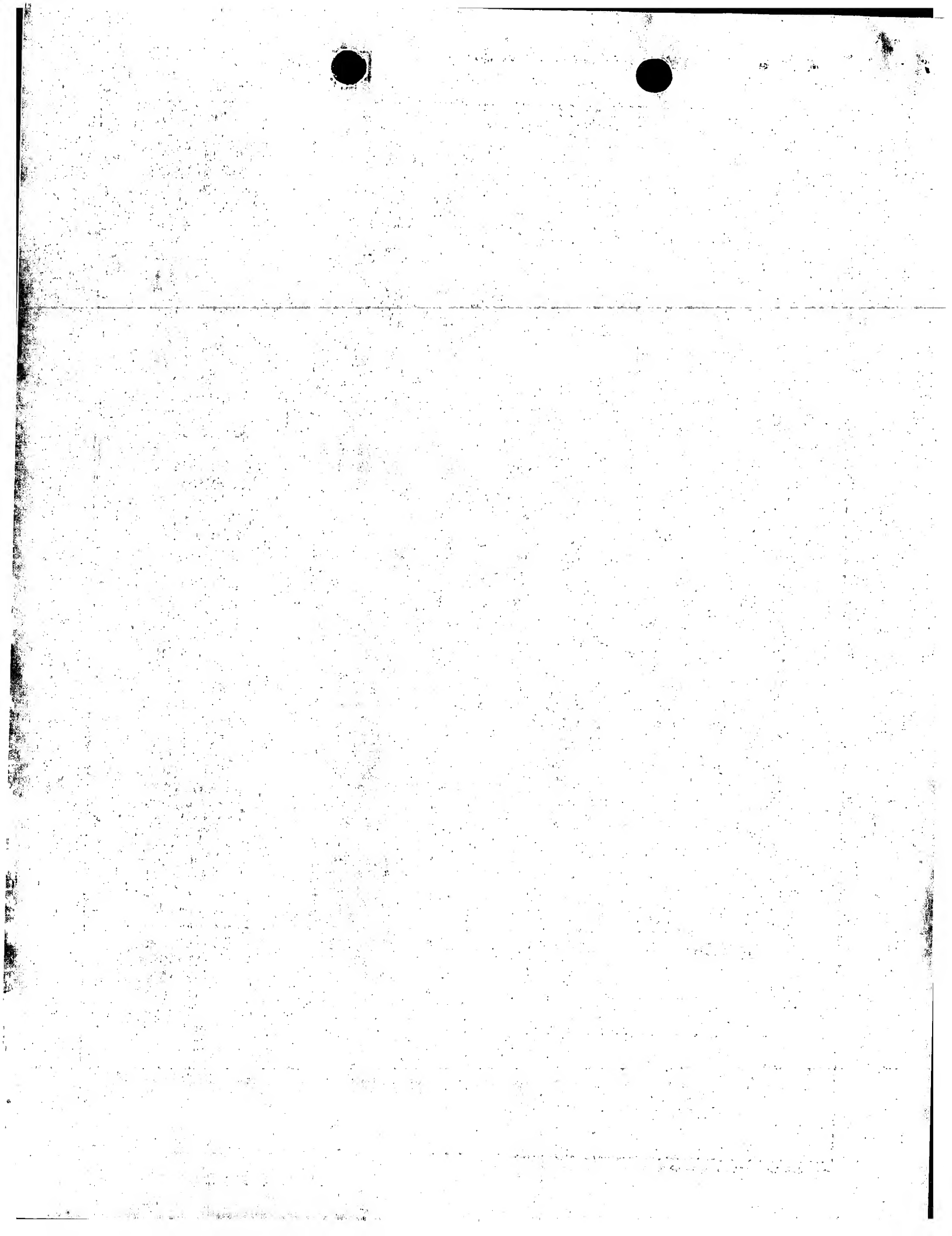
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00701

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0793090 A	03-09-1997	AT 403745 B	25-05-1998
		AT 38396 A	15-09-1997
		JP 9325116 A	16-12-1997
		US 5779978 A	14-07-1998
WO 9533198 A	07-12-1995	AT 172300 T	15-10-1998
		AU 2317995 A	21-12-1995
		AU 689604 B	02-04-1998
		AU 2734695 A	21-12-1995
		CA 2190362 A	07-12-1995
		CN 1149335 A	07-05-1997
		CN 1149336 A	07-05-1997
		CZ 9603471 A	11-06-1997
		CZ 9603472 A	12-03-1997
		DE 69505370 D	19-11-1998
		DE 69505370 T	01-04-1999
		WO 9533197 A	07-12-1995
		EP 0759159 A	26-02-1997
		EP 0760944 A	12-03-1997
		FI 964664 A	24-01-1997
		FI 964684 A	27-01-1997
		HU 76407 A	28-08-1997
		HU 76406 A	28-08-1997
		JP 10501616 T	10-02-1998
		JP 10501617 T	10-02-1998
		PL 317379 A	01-04-1997
		PL 317402 A	14-04-1997
		SK 151296 A	09-07-1997
		SK 151396 A	09-07-1997
		US 5822472 A	13-10-1998
		ZA 9504325 A	27-11-1995
		ZA 9504327 A	27-11-1995
EP 0244394 A	04-11-1987	AT 390330 B	25-04-1990
		AT 390678 B	11-06-1990
		AT 109486 A	15-09-1989
		AT 77483 T	15-07-1992
		DE 3779807 A	23-07-1992
		DK 203587 A	24-10-1987
		JP 1914753 C	23-03-1995
		JP 6043965 B	08-06-1994
		JP 62261036 A	13-11-1987
		US 5039490 A	13-08-1991
		US 5157262 A	20-10-1992
		AT 270786 A	15-11-1989
EP 0725270 A	07-08-1996	JP 7318481 A	08-12-1995
		AU 698579 B	05-11-1998
		AU 2537995 A	18-12-1995
		US 5858800 A	12-01-1999
		WO 9532417 A	30-11-1995



A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 G01N21/64 G01N21/76 G01N21/77

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 793 090 A (AVL MEDICAL INSTR AG) 3. September 1997 siehe Spalte 4, Zeile 34 - Spalte 5, Zeile 25 siehe Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 33; Abbildungen 1,2,5 siehe Spalte 4, Zeile 34 - Spalte 5, Zeile 25 siehe Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 33; Abbildungen 1,2,5,6 --- -/--	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juni 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Navas Montero, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 95 33198 A (CIBA GEIGY AG ; SCHOTT GLASWERKE (DE); ZEISS STIFTUNG (DE); DANIELZ) 7. Dezember 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 14 - Zeile 15 siehe Seite 2, Zeile 25 - Seite 3, Zeile 2 siehe Seite 4, Zeile 21 - Seite 5, Zeile 10 siehe Seite 5, Zeile 20 - Seite 6, Zeile 5; Abbildungen 1,2 ---	1-3,6-10
Y	EP 0 244 394 A (AVL AG) 4. November 1987 siehe Seite 13, Zeile 35 - Seite 14, Zeile 7 siehe Seite 16, Zeile 8 - Seite 17, Zeile 9 siehe Seite 18, Zeile 34 - Seite 19, Zeile 26 siehe Seite 19, Zeile 35 - Seite 20, Zeile 20; Abbildungen 1,4,6 ---	4,5
A	EP 0 725 270 A (DAIKIN IND LTD) 7. August 1996 siehe Seite 3, Zeile 3 - Zeile 13; Abbildung 25 -----	1,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00701

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0793090	A	03-09-1997	AT 403745 B	25-05-1998
			AT 38396 A	15-09-1997
			JP 9325116 A	16-12-1997
			US 5779978 A	14-07-1998
WO 9533198	A	07-12-1995	AT 172300 T	15-10-1998
			AU 2317995 A	21-12-1995
			AU 689604 B	02-04-1998
			AU 2734695 A	21-12-1995
			CA 2190362 A	07-12-1995
			CN 1149335 A	07-05-1997
			CN 1149336 A	07-05-1997
			CZ 9603471 A	11-06-1997
			CZ 9603472 A	12-03-1997
			DE 69505370 D	19-11-1998
			DE 69505370 T	01-04-1999
			WO 9533197 A	07-12-1995
			EP 0759159 A	26-02-1997
			EP 0760944 A	12-03-1997
			FI 964664 A	24-01-1997
			FI 964684 A	27-01-1997
			HU 76407 A	28-08-1997
			HU 76406 A	28-08-1997
			JP 10501616 T	10-02-1998
			JP 10501617 T	10-02-1998
			PL 317379 A	01-04-1997
			PL 317402 A	14-04-1997
			SK 151296 A	09-07-1997
			SK 151396 A	09-07-1997
			US 5822472 A	13-10-1998
			ZA 9504325 A	27-11-1995
			ZA 9504327 A	27-11-1995
EP 0244394	A	04-11-1987	AT 390330 B	25-04-1990
			AT 390678 B	11-06-1990
			AT 109486 A	15-09-1989
			AT 77483 T	15-07-1992
			DE 3779807 A	23-07-1992
			DK 203587 A	24-10-1987
			JP 1914753 C	23-03-1995
			JP 6043965 B	08-06-1994
			JP 62261036 A	13-11-1987
			US 5039490 A	13-08-1991
			US 5157262 A	20-10-1992
			AT 270786 A	15-11-1989
EP 0725270	A	07-08-1996	JP 7318481 A	08-12-1995
			AU 698579 B	05-11-1998
			AU 2537995 A	18-12-1995
			US 5858800 A	12-01-1999
			WO 9532417 A	30-11-1995



PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 4-30383/A	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 00701	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/02/1999
(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/02/1998	
Anmelder NOVARTIS AG et al.	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR LUMINESZENZMESSUNG

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 2

- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen ☐ keine der Abb.
- ☒ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

Feld III

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

LINE 1: add "(3)" after "Analytprobe"
LINE 2: add "(8)" after "Schicht"
LINE 4: add "(5)" after "erzeugt"
LINE 6: add "(12)" after "Messvorrichtung"; add "(6)" after "leitet"



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 G01N21/64 G01N21/76 G01N21/77

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>EP 0 793 090 A (AVL MEDICAL INSTR AG) 3. September 1997 siehe Spalte 4, Zeile 34 - Spalte 5, Zeile 25 siehe Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 33; Abbildungen 1,2,5 siehe Spalte 4, Zeile 34 - Spalte 5, Zeile 25 siehe Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 33; Abbildungen 1,2,5,6</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juni 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/06/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Navas Montero, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 95 33198 A (CIBA GEIGY AG ; SCHOTT GLASWERKE (DE); ZEISS STIFTUNG (DE); DANIELZ) 7. Dezember 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 14 - Zeile 15 siehe Seite 2, Zeile 25 - Seite 3, Zeile 2 siehe Seite 4, Zeile 21 - Seite 5, Zeile 10 siehe Seite 5, Zeile 20 - Seite 6, Zeile 5; Abbildungen 1,2 ---	1-3,6-10
Y	EP 0 244 394 A (AVL AG) 4. November 1987 siehe Seite 13, Zeile 35 - Seite 14, Zeile 7 siehe Seite 16, Zeile 8 - Seite 17, Zeile 9 siehe Seite 18, Zeile 34 - Seite 19, Zeile 26 siehe Seite 19, Zeile 35 - Seite 20, Zeile 20; Abbildungen 1,4,6 ---	4,5
A	EP 0 725 270 A (DAIKIN IND LTD) 7. August 1996 siehe Seite 3, Zeile 3 - Zeile 13; Abbildung 25 -----	1,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00701

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0793090	A	03-09-1997	AT 403745 B	25-05-1998
			AT 38396 A	15-09-1997
			JP 9325116 A	16-12-1997
			US 5779978 A	14-07-1998
WO 9533198	A	07-12-1995	AT 172300 T	15-10-1998
			AU 2317995 A	21-12-1995
			AU 689604 B	02-04-1998
			AU 2734695 A	21-12-1995
			CA 2190362 A	07-12-1995
			CN 1149335 A	07-05-1997
			CN 1149336 A	07-05-1997
			CZ 9603471 A	11-06-1997
			CZ 9603472 A	12-03-1997
			DE 69505370 D	19-11-1998
			DE 69505370 T	01-04-1999
			WO 9533197 A	07-12-1995
			EP 0759159 A	26-02-1997
			EP 0760944 A	12-03-1997
			FI 964664 A	24-01-1997
			FI 964684 A	27-01-1997
			HU 76407 A	28-08-1997
			HU 76406 A	28-08-1997
			JP 10501616 T	10-02-1998
			JP 10501617 T	10-02-1998
			PL 317379 A	01-04-1997
			PL 317402 A	14-04-1997
			SK 151296 A	09-07-1997
			SK 151396 A	09-07-1997
			US 5822472 A	13-10-1998
			ZA 9504325 A	27-11-1995
			ZA 9504327 A	27-11-1995
EP 0244394	A	04-11-1987	AT 390330 B	25-04-1990
			AT 390678 B	11-06-1990
			AT 109486 A	15-09-1989
			AT 77483 T	15-07-1992
			DE 3779807 A	23-07-1992
			DK 203587 A	24-10-1987
			JP 1914753 C	23-03-1995
			JP 6043965 B	08-06-1994
			JP 62261036 A	13-11-1987
			US 5039490 A	13-08-1991
			US 5157262 A	20-10-1992
EP 0725270	A	07-08-1996	AT 270786 A	15-11-1989
			JP 7318481 A	08-12-1995
			AU 698579 B	05-11-1998
			AU 2537995 A	18-12-1995
			US 5858800 A	12-01-1999
			WO 9532417 A	30-11-1995

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESSENS

PCT TM Dept.			
- 5. Juni 2000			
APPL	M/D	F/L	PS/TS
Kopien:			

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

Becker, K.
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

IPER

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 30.05.2000

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

750-30383/A 12/8-

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP99/00701

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
03/02/1999

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
05/02/1998

Anmelder
NOVARTIS AG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Weber, R

Tel. +49 89 2399-2382



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 4-30383/A	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/00701	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/02/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 05/02/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N21/64		
Anmelder NOVARTIS AG et al.		



1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

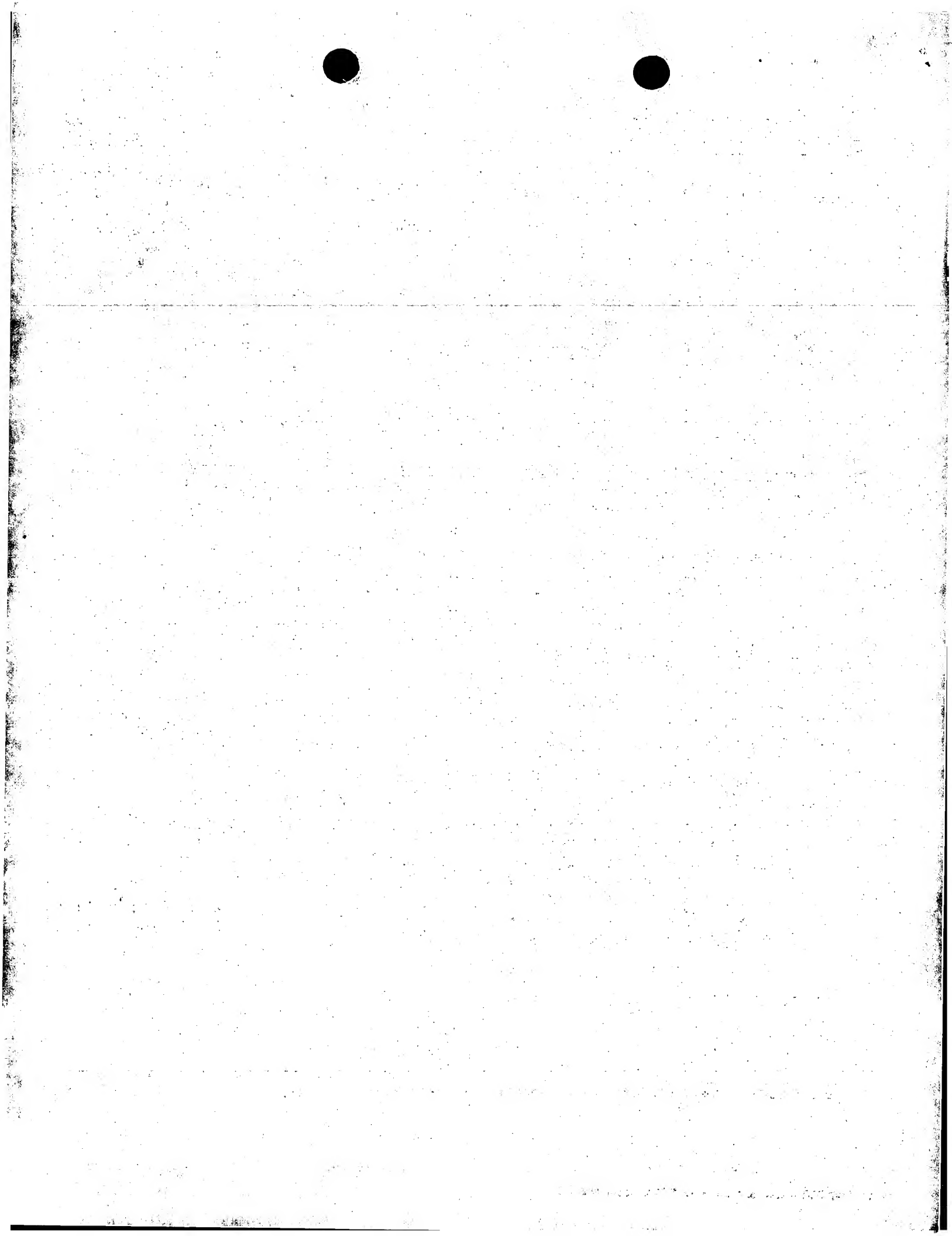
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 04/08/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30.05.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Thomte, M Tel. Nr. +49 89 2399 2610 



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/00701

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-22 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-10 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Nr.:

1,2 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-10
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-10
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-10
	Nein: Ansprüche

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/00701

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

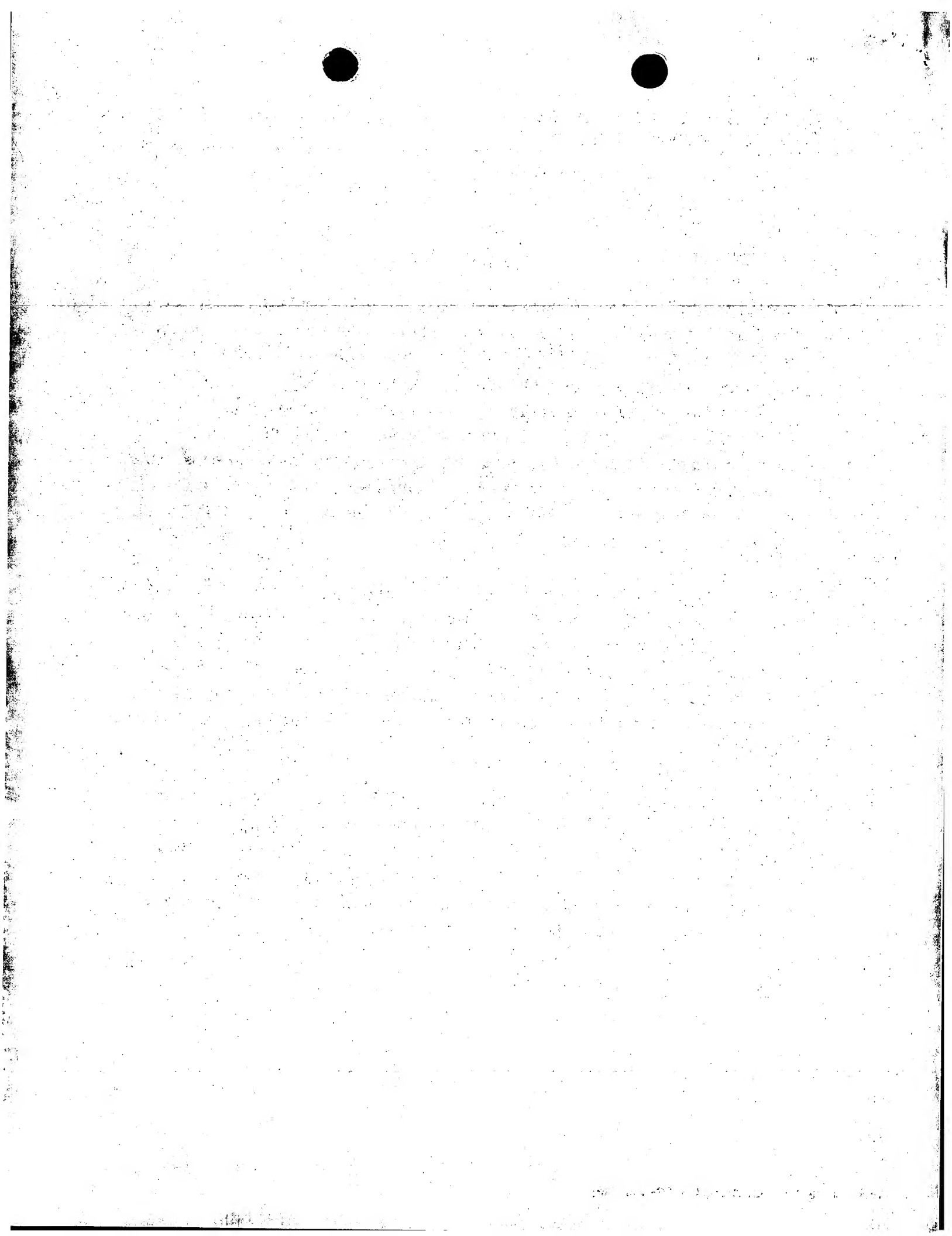
VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

ad Abschnitt V

1. Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anregung und Bestimmung der Lumineszenz einer Analytprobe, die sich mit der wellenleitenden Schicht eines optischen Schichtwellenleiters in Kontakt befindet. Solche bekannten Messmethoden (bekannt aus z.B. WO95/33198) stellen hohe Anforderungen an die Positionierungsgenauigkeit des Anregungslichts in Bezug auf die Einkoppelemente, um eine ausreichende Lichteinkopplung und damit Empfindlichkeit zu erzielen. Die Verwendung von Justierkomponenten ist daher unerlässlich, was den technischen Aufbau kompliziert und was sich besonders bei der Konstruktion von Arrays bemerkbar macht. Letzteres stellt das der Erfindung zugrundeliegende Problem dar.
2. Gemäß der Anmelderin (siehe Seite 2 der Anmeldung) wurde überraschend gefunden, daß sich im Falle von optischen Schichtwellenleitern das Prinzip des Lumineszenzkollektors anwenden läßt und somit die mit der Einkopplung des Anregungslichts verbundenen Probleme vermieden werden, wenn man die Anregungsstrahlung ohne Verwendung von Einkoppelementen wenigstens teilweise direkt auf das Volumen der Analytprobe zur Erzeugung der Lumineszenz richtet.
3. Somit unterscheidet sich Anspruch 1 von (aus z.B. WO95/33198) bekannten Verfahren darin, daß die Lumineszenz durch nicht-evaneszente Anregung im Volumen der Analytprobe erzeugt, und die im Nahbereich der Oberfläche der wellenleitenden Schicht erzeugte Lumineszenzstrahlung nach dem Eindringen in besagte wellenleitende Schicht zu der Meßeinrichtung geführt wird, was eine Lösung des oben genannten Problems ermöglicht.



4. Die unabhängigen Patentansprüche 8 und 10 beziehen sich auf eine Vorrichtungen bestehend aus u.a. einem transparenten Träger und einer wellenleitenden Schicht, die das o.g. Verfahren ermöglichen.
5. Keines der anderen im Recherchenbericht genannten Dokumente zeigt die Gesamtheit der Merkmale der unabhängigen Ansprüche oder legt sie nahe. Der Gegenstand der Ansprüche 1, 8 und 10 ist deshalb neu [Art. 33(2) PCT] und basiert deshalb auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) PCT.
6. Die gewerblichen Anwendbarkeit der Erfindung - wie sie in den Ansprüchen definiert worden ist - ist gegeben, so daß die Forderungen des Artikels 33(4), PCT erfüllt sind.
7. Der abhängige Patentanspruch 8 beinhaltet vorteilhafte Weiterbildung der Vorrichtung nach dem Anspruch 8 und erfüllt ebenfalls die an sie zu stellenden Anforderungen.

ad Abschnitt VII

8. Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in dem Dokument EP-A-0 793 090 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 02 JUN 2000

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 4-30383/A	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/00701	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/02/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/02/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N21/64		
Anmelder NOVARTIS AG et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 04/08/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30.05.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Thomte, M Tel. Nr. +49 89 2399 2610 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/00701

I. Grundlag des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-22 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-10 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Nr.:

1,2 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/00701

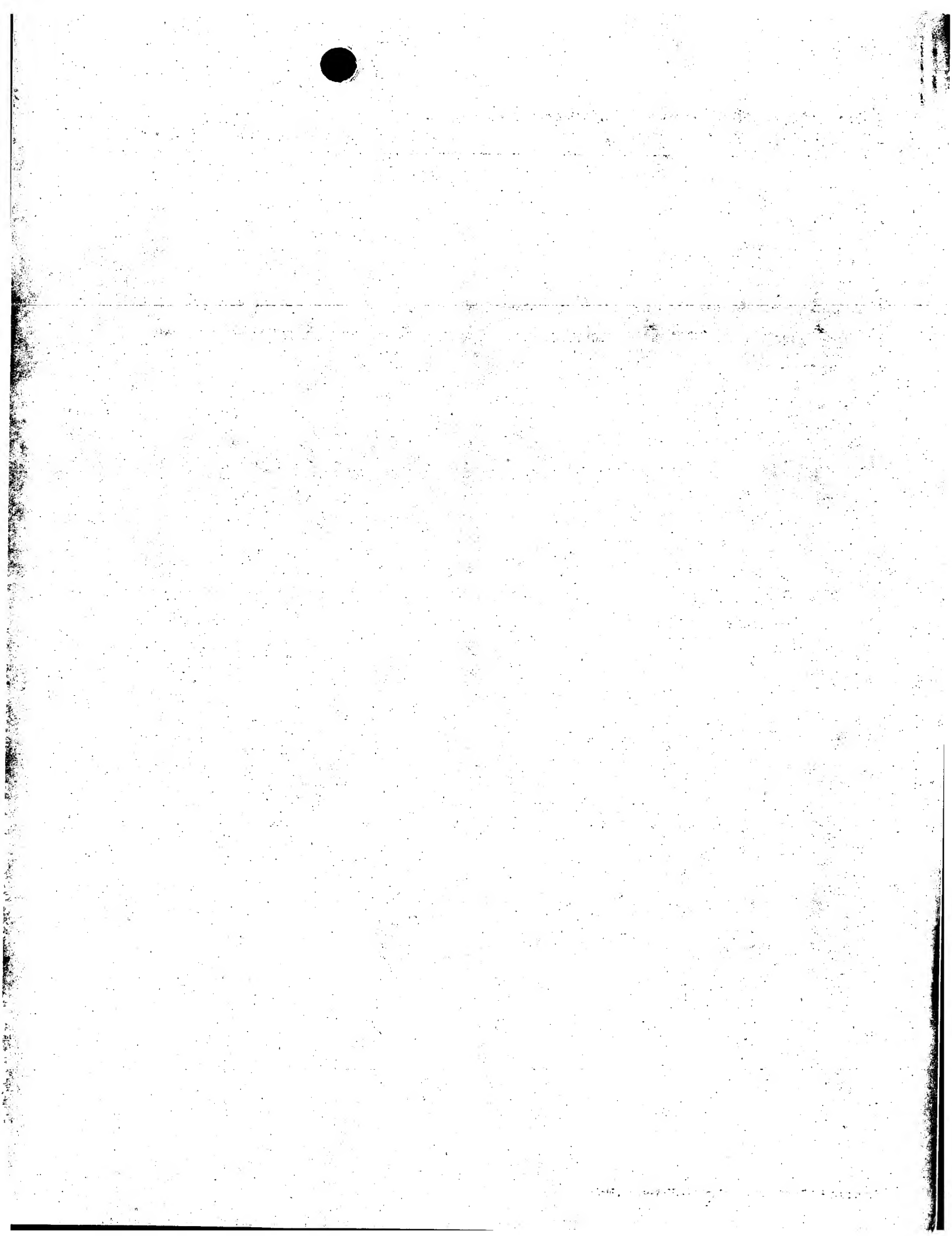
2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

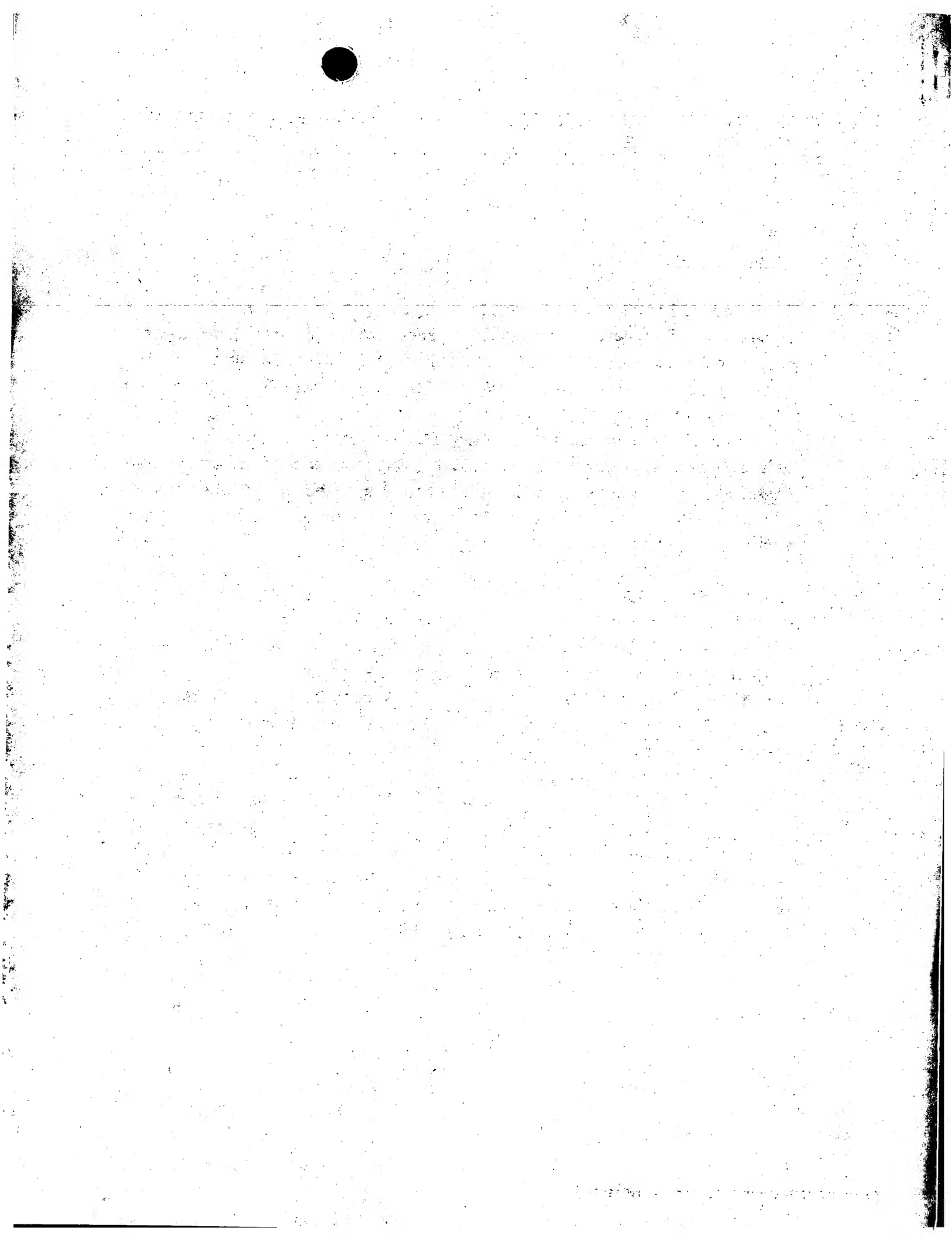
Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt



ad Abschnitt V

1. Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anregung und Bestimmung der Lumineszenz einer Analytprobe, die sich mit der wellenleitenden Schicht eines optischen Schichtwellenleiters in Kontakt befindet. Solche bekannten Messmethoden (bekannt aus z.B. WO95/33198) stellen hohe Anforderungen an die Positionierungsgenauigkeit des Anregungslichts in Bezug auf die Einkoppelemente, um eine ausreichende Lichteinkopplung und damit Empfindlichkeit zu erzielen. Die Verwendung von Justierkomponenten ist daher unerlässlich, was den technischen Aufbau kompliziert und was sich besonders bei der Konstruktion von Arrays bemerkbar macht. Letzteres stellt das der Erfindung zugrundeliegende Problem dar.
2. Gemäß der Anmelderin (siehe Seite 2 der Anmeldung) wurde überraschend gefunden, daß sich im Falle von optischen Schichtwellenleitern das Prinzip des Lumineszenzkollektors anwenden läßt und somit die mit der Einkopplung des Anregungslichts verbundenen Probleme vermieden werden, wenn man die Anregungsstrahlung ohne Verwendung von Einkoppelementen wenigstens teilweise direkt auf das Volumen der Analytprobe zur Erzeugung der Lumineszenz richtet.
3. Somit unterscheidet sich Anspruch 1 von (aus z.B. WO95/33198) bekannten Verfahren darin, daß die Lumineszenz durch nicht-evaneszente Anregung im Volumen der Analytprobe erzeugt, und die im Nahbereich der Oberfläche der wellenleitenden Schicht erzeugte Lumineszenzstrahlung nach dem Eindringen in besagte wellenleitende Schicht zu der Meßeinrichtung geführt wird, was eine Lösung des oben genannten Problems ermöglicht.



4. Die unabhängigen Patentansprüche 8 und 10 beziehen sich auf eine Vorrichtungen bestehend aus u.a. einem transparenten Träger und einer wellenleitenden Schicht, die das o.g. Verfahren ermöglichen.
5. Keines der anderen im Recherchenbericht genannten Dokumente zeigt die Gesamtheit der Merkmale der unabhängigen Ansprüche oder legt sie nahe. Der Gegenstand der Ansprüche 1, 8 und 10 ist deshalb neu [Art. 33(2) PCT] und basiert deshalb auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) PCT.
6. Die gewerblichen Anwendbarkeit der Erfindung - wie sie in den Ansprüchen definiert worden ist - ist gegeben, so daß die Forderungen des Artikels 33(4), PCT erfüllt sind.
7. Der abhängige Patentanspruch 8 beinhaltet vorteilhafte Weiterbildung der Vorrichtung nach dem Anspruch 8 und erfüllt ebenfalls die an sie zu stellenden Anforderungen.

ad Abschnitt VII

8. Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in dem Dokument EP-A-0 793 090 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.

I. Grundlage des Bescheids

1. Dieser Bescheid wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bescheids als "ursprünglich eingereicht".*):

Beschreibung, Seiten:

1-22 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-10 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Nr.:

1,2 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen:

si h B iblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

ad Abschnitt VIII

1. Es ist die vorläufige Meinung des Prüfers, daß die unabhängigen Patentansprüchen 1 und 8 die Erfordernisse der Artikel 33(2) und (3) PCT erfüllen, da sie ein Verfahren bzw. eine Vorrichtung definieren, die Schritte bzw. Merkmale enthalten, die eine nicht-evaneszente und direkte Anregung im Volumen der Analytprobe sicherstellen. Diese Merkmale können so weit es in Moment verstanden werden kann dem Stand der Technik nicht entnommen werden. Aus der Beschreibung (siehe z.B. der letzten Absatz der Seite 2) scheint weiterhin klar hervorzugehen, daß dieses Merkmal ein erfindungswesentliches Maßnahme darstellt.

Bezüglich des Wortlauts des unabhängigen Anspruchs 10 geht jedoch nicht klar hervor, wo im Anspruch 10 das oben genannte erfindungswesentliche Merkmal definiert ist.

Da anscheinend der unabhängige Anspruch 10 dieses Merkmal nicht enthält, entspricht er nicht dem Erfordernis des Artikels 6 PCT in Verbindung mit Regel 6.3 b) PCT, daß jeder unabhängige Anspruch alle technischen Merkmale enthalten muß, die für die Definition der Erfindung wesentlich sind.

Weiterhin sollte erwähnt werden, daß bei fehlenden erfindungswesentlichen Merkmalen auch Einwände unter Regel 13 PCT bezüglich Uneinheitlichkeit entstehen könnten.

ad Abschnitt VII

2. Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in dem Dokument EP-A-0 793 090 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.
3. Angaben, die zwar den Gegenstand der Erfindung betreffen (z. B. weitere Einzelheiten bezüglich der Vorteile der Erfindung oder der zu lösenden Aufgabe), aber keine Grundlage in den ursprünglichen Unterlagen haben, können nur im Antwortschreiben erwähnt, aber nicht in die Anmeldung aufgenommen werden (Artikel 34(2)b) PCT).

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation⁶ :

G01N 21/64, 21/76, 21/77

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 99/40415**(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

12. August 1999 (12.08.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00701

(22) Internationales Anmeldedatum: 3. Februar 1999 (03.02.99)

(30) Prioritätsdaten:

278/98

5. Februar 1998 (05.02.98)

CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AT US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).

(71) Anmelder (nur für AT): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1235 Vienna (AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAROWSKY, Gerd [DE/DE]; Mühlspielweg 19, D-37077 Göttingen (DE). NEUSCHAEFER, Dieter [DE/CH]; Pappelweg 6, CH-4132 Muttenz (CH). PAWLAK, Michael [DE/DE]; Andelsbachstrasse 5, D-79725 Laufenburg (DE).

(74) Anwalt: BECKER, Konrad; Novartis AG, Patent- und Markenabteilung, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

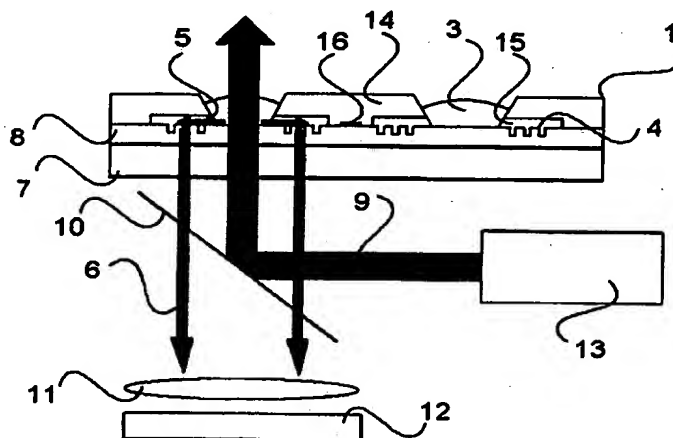
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR MEASURING LUMINESCENCE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR LUMINESZENZMESSUNG



(57) Abstract

The invention relates to a method for exciting and determining a luminescence in an analyte test (3) sample which is located in contact with the wave guiding layer (8) of an optical layer waveguide. The invention is characterized in such a way that the luminescence is generated in the volume of the analyte test sample by non-evanescent excitation (5), and the luminescence emission generated in the immediate proximity of the surface of the wave guiding layer is conducted (6) to the measuring device (12) and determined according to the penetration in the wave guiding layer.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Anregung und Bestimmung einer Lumineszenz in einer Analytprobe (3), die sich mit der wellenleitenden Schicht (8) eines optischen Schichtwellenleiters in Kontakt befindet, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lumineszenz durch nicht-erzeugte Anregung im Volumen der Analytprobe erzeugt (5), und die im Nahbereich der Oberfläche der wellenleitenden Schicht erzeugte Lumineszenzstrahlung nach dem Eindringen in besagte wellenleitende Schicht zu der Messvorrichtung (12) leitet (6) und bestimmt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR LUMINESZENZMESSUNG

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anregung und Bestimmung einer Lumineszenz von einem Analyten, der sich im Kontakt mit der Oberfläche der wellenleitenden Schicht eines Schichtwellenleiters befindet, bei dem man auf nicht-evaneszente Weise im Volumen des Analyten eine Lumineszenz erzeugt, die aus dem Nahbereich an der Oberfläche der wellenleitenden Schicht in die wellenleitende Schicht des Schichtwellenleiters eingedrungene Lumineszenzstrahlung zur optischen Messanordnung führt, vorzugsweise über wenigstens ein Auskoppellement für die Lumineszenzstrahlung, und dann das Lumineszenzlicht zum Beispiel optoelektronisch misst. Die Erfindung betrifft auch eine Messvorrichtung zur Durchführung des Verfahrens, und eine Sensorplattform.

In der Affinitätssensorik werden zur spezifischen Erkennung eines Analyten in einer Probe, welche aus einem komplexen Stoffgemisch bestehen kann, und zur Bindung der Analytmoleküle an der Oberfläche des Wellenleiters, im Bereich der Eindringtiefe des evaneszenten Feldes, biochemische Erkennungselemente entweder direkt oder über eine Haftvermittlungsschicht auf der Wellenleiteroberfläche immobilisiert. Zum Nachweis des Analyten wird die Probe in Lösung, entweder im Stopp und Fluß oder im Durchfluß, mit den auf der Wellenleiteroberfläche immobilisierten Erkennungselementen in Kontakt gebracht.

Auf dem Gebiet insbesondere der biochemischen Analytik sind in jüngerer Zeit planare Wellenleiter zur Erzeugung und Detektion evaneszent angeregter Strahlung entwickelt worden. Im evaneszenten Feld wird im Kontakt mit einer Analytprobe eine Lumineszenz, zum Beispiel Fluoreszenz, erzeugt, deren Messung eine qualitative oder quantitative Bestimmung von Substanzen auch in sehr niedrigen Konzentrationen erlaubt. Die isotrop in den Raum austretende evaneszent angeregte Strahlung wird optoelektronisch mittels geeigneter Messvorrichtungen wie zum Beispiel Photodioden, Photomultiplier oder CCD-Kameras bestimmt. Diese Methode ist zum Beispiel in der WO 95/33197 offenbart. Es ist auch möglich, den in den Wellenleiter zurück gekoppelten Anteil der evaneszent angeregten Strahlung über ein diffraktives optisches Element, zum Beispiel ein Gitter, auszukoppeln und zu messen. Diese Methode ist zum Beispiel in der WO 95/33198 beschrieben. Zur gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Durchführung von Mehrfachmessungen sind Vorrichtungen (Arrays) bekannt geworden, in der auf einer Sensor-

plattform wenigstens zwei Wellenleiter angeordnet sind, die getrennt mit Anregungslicht angesteuert werden, siehe zum Beispiel WO96/35940.

Die bekannten Messmethoden stellen hohe Anforderungen an die Positionierungsgenauigkeit des Anregungslichtes im Bezug auf die Einkoppelelemente, um eine ausreichende Lichteinkopplung und damit Empfindlichkeit zu erzielen. Die Verwendung von Justierkomponenten ist daher unerlässlich, was den technischen Aufbau kompliziert und was sich besonders bei der Konstruktion von Arrays bemerkbar macht.

Zudem ist man auf die Verwendung von im wesentlichen kohärenten Lichtes beschränkt, um die Positionierung auf die Konstanten der Einkoppelelemente und wie zum Beispiel diffraktiven Gittern abzustimmen.

Für klassische, hochmultimodale Wellenleiter, wie beispielsweise Multimode-Kapillaren, -Glasfasern oder -Glasplättchen kann das Problem der hohen Positionierungsanforderungen für die Einkopplung des Anregungslichts umgangen werden durch Anwendung des sogenannten "Lumineszenz-Konzentrationsprinzip", wie es beispielsweise in Sensors and Actuators B 38 bis 39 (1997), S. 96 bis 102 und S. 300 bis 304 beschrieben ist. Hier werden jedoch optische Wellenleiter verwendet, die aus dem Substrat selbst bestehen (ohne zusätzliche höherbrechende Schicht), das sich in einer Umgebung mit niedrigerem Brechungsindex befindet, und bei denen durch die geometrische Form eine Totalreflexion ermöglicht wird. Es wird beschrieben, dass das Lumineszenzlicht von auf der Substratoberfläche aufgetragenen Emissionsquellen wie Polymermembrane mit einem eingebetteten Indikatorfarbstoff unter einem grossen Raumwinkel gesammelt, und dann im Glassubstrat zu einem an der Stirnseite des Wellenleiters befindlichen Detektor geführt. Typischerweise werden solche Indikatorfarbstoffe in hohen, beispielsweise millimolaren Konzentrationen eingesetzt. Zur Messung sehr niedriger Nachweiskonzentrationen sind solche dicken, als multimodale Wellenleiter verwendete Glassubstrate nicht geeignet.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass sich auch im Falle von optischen Schichtwellenleitern, bestehend aus einem transparenten Träger und einer hochbrechenden wellenleitenden Schicht, das Prinzip des "Lumineszenzkollektors" anwenden lässt und somit die mit der Einkopplung des Anregungslichts verbundenen Probleme vollständig vermieden werden, wenn man die Anregungsstrahlung ohne Verwendung von Einkoppelelementen wenigstens teilweise direkt auf das Volumen der Analytprobe zur Erzeugung der Lumineszenz

richtet, zum Beispiel in einer Auflicht- oder Transmissionsanordnung. Die im Nahbereich der Oberfläche der wellenleitenden Schicht in der Analytprobe erzeugte Lumineszenzstrahlung wird überraschend in einem messbaren Ausmass in die wellenleitende Schicht eingekoppelt, und kann zum Beispiel an der Stirnseite von optischen Fasern oder planaren Wellenleitern oder über Auskoppellemente bei planaren Wellenleitern optoelektronisch erfasst werden. Im fernerem Analytvolumen erzeugte Lumineszenz wird überraschend praktisch nicht in die wellenleitende Schicht gekoppelt, wodurch im Analyten erzeugte störende Lumineszenzstrahlung ausgeschaltet wird und eine nahezu hintergrundfreie Messung mit hoher räumlicher Selektivität, hoher Effizienz und hoher Empfindlichkeit ermöglicht wird.

Unter Schichtwellenleitern werden im Rahmen der Erfindung Schichtstrukturen aus einem transparenten Substrat, wie zum Beispiel Glas, Quartz oder Kunststoffen wie Polycarbonat, mit niedrigerem Brechungsindex als die auf einer Oberfläche aufgetragene hochbrechende wellenleitende Schicht mit einem Brechungsindex von zum Beispiel mindestens 1,8. Die Dicke der wellenleitenden Schicht ist vorzugsweise so ausgewählt, dass sie nur eine einzige oder nur einige wenige (zum Beispiel bis zu 3) diskrete Moden von Licht einer bestimmten Wellenlänge führen können. Die Schichtwellenleiter werden im folgenden abgekürzt auch als Wellenleiter bezeichnet.

Es wurde ferner überraschend gefunden, dass nicht nur durch optische Strahlung angeregte Lumineszenz, sondern sogar durch andere Mechanismen erzeugte Lumineszenz wie zum Beispiel Chemie-, Tribo-, Bio- oder Elektrolumineszenz, mit Schichtwellenleitern optoelektronisch gemessen werden kann, und somit eine neue Methode zur hochempfindlichen Bestimmung solcher Lumineszenzstrahlung zur Verfügung gestellt wird.

Die direkte Bestrahlung der sich mit der Wellenleiteroberfläche im Kontakt befindenden Analytprobe bietet zum Beispiel folgende Vorteile:

sehr empfindliche Detektion mit Hilfe einer konventioneller Epifluoreszenz-anregung entsprechenden Konfiguration,

Verwendung kohärenter oder nichtkohärenter Strahlungsquellen, da die Lumineszenz nicht durch das evaneszente Feld von in einer wellenleitenden Schicht geführten Anregungsstrahlung erzeugt wird, sondern im Nahbereich zur Oberfläche der wellenleitenden Schicht eines Wellenleiters erzeugte Lumineszenzstrahlung gemessen wird,

Unterscheidung zwischen Volumenlumineszenz und im optischen Nahbereich erzeugter Lumineszenzstrahlung, was eine Messung in trüben Analytproben wie zum Beispiel Blut, Serum oder Reaktionsmischungen ermöglicht,
geringe Anforderungen an die Positionierungsgenauigkeit des Anregungslichts,
geringerer technischer Aufwand bei der Verwendung von Sensorplattformen mit wenigstens zwei getrennten wellenleitenden Bereichen (Sensorfeldern) für Simultanmessungen,
nahezu hintergrundfreie Detektion durch eine vom Ort der Anregung räumlich vollständig getrennte Detektionsposition,
technisch einfache Realisierung von Array-Formaten wie zum Beispiel einem Mikrotiterplattenformat unter Anpassung an genormte Grössen,
wirtschaftliche, kostengünstige Herstellung auch kompakter Formen von Sensorsystemen, da an optisch-mechanische Justiervorrichtungen geringere Anforderungen gestellt werden,
Verwendung preiswerter, beliebig wählbarer und kommerzieller Lichtquellen, wobei der Wellenlängenbereich durch Filter gegebenenfalls eingestellt wird,
Verwendung von Anregungslicht mit einer Wellenlänge von <450 nm und Möglichkeit der Anregung sogar mit UV-Licht,
Verwendung von Sensorplattformen mit offenen Aussparungen im nl- bis μ l-Bereich für die Probenaufnahme,
Verwendung von Schichtwellenleitern,
geringere Energiedichte der Anregungsstrahlung unter Schonung der Analytproben.

Ein erster Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Anregung und Bestimmung einer Lumineszenz in einer Analytprobe, die sich mit der wellenleitenden Schicht eines optischen Schichtwellenleiters in Kontakt befindet, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Lumineszenz durch nicht-evaneszente Anregung im Volumen der Analytprobe erzeugt, und die im Nahbereich der Oberfläche der wellenleitenden Schicht erzeugte Lumineszenzstrahlung nach dem Eindringen in besagte wellenleitende Schicht zu der Messvorrichtung leitet und bestimmt.

Im Nahbereich der Oberfläche der wellenleitenden Schicht (im folgenden als optisches Nahfeld bezeichnet) bedeutet zum Beispiel einen Abstand von höchstens etwa einer Wellenlänge des Lumineszenzlichts, bevorzugt von höchstens einer halben Wellenlänge, und besonders bevorzugt von höchstens etwa einer viertel Wellenlänge von der Oberfläche der wellenleitenden Schicht.

Die Lumineszenz, zum Beispiel eine Fluoreszenz, kann auf verschiedene Weise angeregt werden. Im Bereich der Probenaufnahme können Elektroden angeordnet sein, mit denen man unter Anlegung eines elektrischen Feldes eine Lumineszenz anregt. Eine Chemilumineszenz kann in der Analytprobe mittels Kombination geeigneter Chemikalien erzeugt werden. Die Anregung von Lumineszenz erfolgt bevorzugt optisch durch die direkte (ohne Einkoppelemente), nicht-evaneszente Bestrahlung der Analytprobe mit Licht geeigneter Wellenlängen. Der Wellenlängenbereich kann zum Beispiel vom kurzwelligen UV bis zum nahen IR reichen, bevorzugt von 200 bis 2000 nm, bevorzugter von 250 bis 1400 nm, und besonders bevorzugt 250 bis 1000 nm. Eine evaneszente Lumineszenzanregung mit UV-Licht unter Verwendung von planaren Wellenleitern mit Einkoppelementen ist nur eingeschränkt möglich, da Gitterperioden unter 300 nm zur Einkopplung der UV-Strahlung nur unter grossem Aufwand herstellbar sind, und weiterhin UV-Strahlung im Wellenleiter sehr stark gedämpft wird. Das erfindungsgemässe Verfahren ermöglicht überraschend zum einen die Verwendung von UV-Licht, und zum anderen die Ausnutzung der Eigenlumineszenz von zu bestimmenden Molekülen mittels UV Bestrahlung der Analytprobe, so dass gegebenenfalls keine Luminophor-Labels wie zum Beispiel Fluorophor-Labels eingesetzt werden müssen.

Es kann sowohl kohärente wie nicht-kohärente Strahlung und somit beliebige, zum Beispiel eine polychromatische Lichtquelle, verwendet werden. Die Strahlung kann mit Linsen oder Spiegeln fokussiert und/oder mittels Filtern können engere Wellenlängenbereiche eingestellt werden. Es kann auch polarisierte Strahlung verwendet werden. Geeignete Strahlungsquellen sind zum Beispiel Laser, Diodenlaser, und Weisslicht von Leuchtdioden oder Leucht- und Glühlampen, wie zum Beispiel Halogen- oder Quecksilberdampflampen.

Optische Schichtwellenleiter sind in grosser Vielzahl bekannt und teilweise käuflich. Für das erfindungsgemässe Verfahren können diese unterschiedliche geometrische Formen aufweisen, zum Beispiel optische Fasern, zylinderförmige Körper oder planare Wellenleiter. Das Trägermaterial mit niedrigerem Brechungsindex kann aus Kunststoffgläsern (zum Beispiel Polycarbonat) oder anorganischen Gläsern (Gläser, Quarz, SiO_2) und die wellenleitende Schicht mit höherem Brechungsindex aus Kunststoffen oder Metalloxiden wie Ta_2O_5 , TiO_2 , ZnO , HfO_2 , ZrO_2 oder Nb_2O_5 ausgewählt sein. Bevorzugt sind Wellenleiter mit sehr dünnen

wellenleitenden Schichten und hohem Brechungsindex, in denen nur wenige (zum Beispiel 1 bis 3) Moden geführt werden.

Die Dicke der wellenleitenden Schicht kann etwa 50 nm bis 2000 nm, bevorzugt 80 nm bis 400 nm, ganz besonders bevorzugt 100 bis 200 nm betragen. Die optimale Auswahl der Schichtdicke ist abhängig von der Wellenlänge der zu detektierenden Lumineszenz. Bevorzugt beträgt sie 50 nm bis zu einer Wellenlänge, besonders bevorzugt von 50 nm bis zu einer halben Wellenlänge, ganz besonders bevorzugt von 50 nm bis zu einer viertel Wellenlänge. Gleichzeitig werden wellenleitende Schichten mit einem möglichst hohen Brechungsindex, d. h. vorzugsweise von mindestens 1.8, besonders bevorzugt von mindestens 2.0 und ganz besonders bevorzugt von mindestens 2.2 bevorzugt. Mit diesen Parameterwerten wird erreicht, dass das optische Nahfeld direkt an der Oberfläche des Wellenleiters besonders stark ist und mit dem Abstand von der Wellenleiteroberfläche besonders stark abfällt, was zu einer sehr wirksamen und räumlich hochspezifischen (d. h. im wesentlichen auf wenige 100 nm von der Oberfläche beschränkten) Einkopplung der Lumineszenz in den Wellenleiter führt.

Planare Wellenleiter sind mit wenigstens einem Auskoppелеlement für die Lumineszenzstrahlung versehen, zum Beispiel Prismen oder bevorzugt diffraktiven Elementen.

Unter diffraktiven Elementen werden Auskoppелеlemente für Lichtstrahlung verstanden. Häufig werden Gitter verwendet, die auf verschiedene Weise hergestellt werden können. Weit verbreitet ist die Gitterherstellung mittels photolithographischer Aetztechniken. Weiterhin können solche Gitter in dem transparenten Träger und/oder der wellenleitende Schicht angeordnet sein und bei der Formgebung oder nachträglich eingeprägt werden. Es ist auch möglich, solche Gitter mittels ablativer Verfahren (Laserbestrahlung) zu erzeugen. Andere Herstellungsverfahren sind holographische Aufzeichnungen oder Einlagerung von Ionen durch Ionenbeschuss. Die Anpassung der Gitterparameter wie Modulationstiefe, Verhältnis Steg zu Nut und Gitterperiode an die Wellenlänge der Lumineszenzstrahlung für eine optimierte Auskopplungseffizienz sind bekannt. Die Dicke der wellenleitenden Schicht kann 100 bis 200 nm betragen. Die Modulationstiefe kann 5 bis 100 nm, bevorzugt 5 bis 60 nm betragen. Das Verhältnis von Modulationstiefe zu Dicke der wellenleitenden Schicht ist bevorzugt kleiner als 0,5. Die Periode der diffraktiven Elemente (Beugungsgitter) kann zum Beispiel von 200 bis 1000 nm betragen.

Planare Wellenleiter sind bekannt und käuflich. Sie können ein oder mehrere sich gegenüberliegende diffraktive Elemente zur Auskopplung der angeregten Lumineszenzstrahlung aufweisen. Zur Detektion von Lumineszenz einer einzigen Emissionsbande sind die diffraktiven Elemente bevorzugt monodiffraktiv ausgebildet. Sollen Lumineszenzen unterschiedlicher Wellenlänge detektiert werden, so sind die diffraktiven Elemente bevorzugt multidiffraktiv ausgebildet. Multidiffraktive Gitterkoppler, zur Verwendung in Messanordnungen zur Detektion von Änderungen des sogenannten effektiven Brechungsindex im evaneszenten Feld eines Wellenleiters, sind ebenfalls bekannt und beispielsweise in der WO 95/14225 beschrieben.

Die einzelnen Linien der diffraktiven Elemente können gerade oder gebogen und im Falle nur eines vorliegenden diffraktiven Elementes auch kreisförmig ausgebildet sein. Wenn zwei diffraktive Elemente vorhanden sind, können diese gleiche Gitterkonstanten aufweisen, oder verschiedene Gitterkonstanten, um zum Beispiel das abgestrahlte Lumineszenzlicht auf nur einen Detektor zu richten.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens kann ein Teil oder das gesamte Volumen einer Analytprobe bestrahlt werden. Die Bestrahlung kann in einem schrägen Winkel, bevorzugt im rechten Winkel zur Wellenleiteroberfläche erfolgen. Je nach Verwendung von optischen Fasern oder planaren Wellenleitern können die Messvorrichtungen unterschiedlich ausgebildet und angeordnet sein.

Bei Verwendung von optischen Glasfasern kann das Verfahren so durchgeführt werden, dass man den Analyten in eine Messzelle gibt, zum Beispiel eine Küvette, die geschlossen oder als Durchflussszelle ausgebildet sein kann. Eine oder mehrere Glasfasern können mit einem als Messkopf ausgebildeten Verschluss verbunden sein. Die zur Stirnseite einer Glasfaser geführte Lumineszenzstrahlung kann dann optoelektronisch gemessen werden. Die Bestrahlung der Analytprobe kann durch die Küvette erfolgen, gegebenenfalls über ein optisches Fenster. Es kann ein Teil oder das gesamte Volumen einer Analytprobe bestrahlt werden. Die Bestrahlung kann in einem schrägen Winkel, bevorzugt im rechten Winkel zur Glasfaser erfolgen.

Bei Verwendung von planaren Wellenleitern wird die Anordnung der Strahlungsquelle, Detektionselemente und Probenaufgabe hauptsächlich durch die Planarität des Wellenleiters bestimmt.

Bei planaren Wellenleitern ist im allgemeinen das für die Aufnahme eines Analyten vorgesehene Element, zum Beispiel ein Probenbehältnis in Form einer Vertiefung, im Kontakt zum Wellenleiter auf der wellenleitenden Schicht integriert. Die Probenbehältnisse können hierbei ein Volumen von 0,1 nl bis 100 µl und bevorzugt 10 nl bis 10 µl aufweisen. Die Probenbehältnisse können nach oben offen oder geschlossen sein, wobei es sich bei der zweitgenannten Ausbildungsform um Durchflusszellen handelt. Die planaren Wellenleiter mit aufgebrachten Probenbehältnissen werden im folgenden als Sensorplattform bezeichnet.

Die optischen Koppellemente, vorzugsweise ausgebildet als diffraktive Gitter, können innerhalb und ausserhalb der Probenbehältnisse angeordnet sein. Hieraus ergeben sich unterschiedliche Anforderungen an die Eigenschaften der mit der wellenleitenden Schicht in Kontakt gebrachten zweiten Schicht, in der die Probenbehältnisse erzeugt sind. Liegen die optischen Koppellemente innerhalb der Probenbehältnisse, so ergeben sich keine weiteren besonderen Anforderungen an die optischen Eigenschaften und ihre Anordnung bezüglich der Lage und Ausrichtung diffraktiver Gitter als optischer Koppellemente. Zur Verminderung eines möglichen optischen Übersprechens zwischen benachbarten Sensorfeldern auf einer Sensorplattform ist die zweite Schicht in diesem Fall vorzugsweise absorbierend bei der zu detektierenden Lumineszenzwellenlänge.

Befinden sich die optischen Koppellemente ausserhalb der Probenbehältnisse und sind damit vollständig von der zweiten Schicht bedeckt, was den Vorteil der Gewährleistung stabiler Auskoppelbedingungen hat, so muss die zweite, mit der Wellenleiteroberfläche in Kontakt stehende Schicht zumindest bei der Wellenlänge der zu detektierenden Lumineszenzwellenlänge mindestens bis zur Eindringtiefe des evaneszenten Feldes geführten Lumineszenzlichts, d. h. mindestens bis zu mindestens einer Wellenlänge, vorzugsweise bis zu mindestens 10 Mikrometern, transparent sein. Bei dieser Anordnung befindet sich die Umrandung der Probenbehältnisse vorteilhaft in einem Abstand von 1 Mikrometer bis zu einem Zentimeter, bevorzugter von 5 Mikrometern bis zu 5 mm von dem oder den diffraktiven Elementen. Vorzugsweise weist die in Kontakt mit der Wellenleiteroberfläche stehen-

de zweite Schicht in diesem Bereich eine möglichst niedrige Oberflächenrauigkeit von beispielsweise weniger als 2 nm RMS auf und hat einen lückenlosen Kontakt mit der Wellenleiteroberfläche, um eine Erhöhung von Streuverlusten an geführtem Lumineszenzlicht zu vermeiden.

Die Orientierung der Gitterlinien im Falle diffraktiver Gitter als Koppелеlemente ist vorzugsweise im wesentlichen gleichgerichtet zum Verlauf der Umrandung der Probenbehältnisse. Im Falle von geschlossenen, zum Beispiel kreisförmigen oder elliptischen, diffraktiven Elementen befinden sich die Probenbehältnisse vorzugsweise in deren Mitte. Im Falle von zwei oder mehreren unterbrochenen diffraktiven Elementen befinden sich die Probenbehältnisse vorzugsweise in der Mitte zwischen gegenüberliegenden diffraktiven Elementen.

Die Sensorplattformen können so ausgebildet sein, dass sie aus nur einem Wellenleiter mit diffraktiven Elementen bestehen, oder sie können als ein- oder zweidimensionale Anordnung von wenigstens zwei Wellenleitern mit diffraktiven Elementen bestehen, wobei eine beliebige Anzahl von Wellenleitern mit diffraktiven Elementen hinter- und/oder nebeneinander angeordnet sein kann, zum Beispiel bis zu 100 oder mehr, vorteilhaft 2 bis 50 pro Reihe und / oder Zeile. Diese Anordnungen können zum Beispiel rechteckig oder rund sein. Insbesondere wenn die Probenbehältnisse nach oben offen sind, können vorteilhaft die äusseren Abmessungen der Sensorplattformen und die Anordnung der Probenbehältnisse der Form bekannter und gegebenenfalls genormter Mikrotiterplattenformen entsprechen, wobei die Anzahl der Probenbehältnisse auf einer Sensorplattform vorzugsweise ein ganzzahliges Vielfaches von 96 als dem traditionellen Standard für Mikrotiterplatten ist.

In diesem Zusammenhang kann bei Verwendung von ein- oder zweidimensionalen Anordnungen von wenigstens zwei Wellenleitern mit diffraktiven Elementen (Arrays) auf Probenbehältnisse verzichtet werden, und die zu untersuchende Analytprobe direkt auf den Messbereichen (Sensorfeldern) der wellenleitenden Schicht aufgebracht werden. Hierfür können bekannte Methoden wie zum Beispiel das Aufbringen mit Mikropipetten oder Tintenstrahldruckern angewendet werden.

Die Herstellung der Sensorplattformen mit offenen Probenbehältnissen kann nach an sich bekannten Verfahren erfolgen, zum Beispiel photolithographisch mittels photopolymerisierbarer Schichten, die auf der wellenleitenden Schicht aufgebracht werden, gegebenenfalls

über eine haftvermittelnde Zwischenschicht, wobei diese zumindest bei der zu detektierenden Lumineszenzwellenlänge transparent sein muss, sofern sich die diffraktiven Elemente ausserhalb der Probenbehältnisse befinden. Eine andere Möglichkeit besteht in der Anwendung von Vakuumbedampfungsverfahren durch eine Maske, mit denen eine Vielzahl von Materialien aufgetragen werden kann, vor allem Oxide wie zum Beispiel SiO_2 oder Al_2O_3 . Eine weitere Möglichkeit besteht in der Anwendung von Ablationsverfahren, wie zum Beispiel Ätzverfahren, mit Hilfe einer Maske und/oder Laserbestrahlung. Die Verfahren können auch kombiniert werden.

Bei Sensorplattformen mit ein- oder zweidimensionalen Anordnungen von mehr als einem mit diffraktiven Elementen zur Lumineszenzauskopplung ausgestatteten, in einer durchgehenden wellenleitenden Schicht gebildeten Sensorelementen kann es zweckmässig sein, die Wellenleitung zwischen benachbarten Sensorelementen durch Auftragung von mindestens bei der zu detektierenden Lumineszenzwellenlänge absorbierenden Schichten zu unterbrechen. Die Auftragung der absorbierenden Schichten kann beispielsweise durch Aufstreichen oder Aufdrucken geschehen. Weiterhin kann dieses durch Aufdampfen von Metalloxiden, unter Anwendung von Vakuumbeschichtungsverfahren, erfolgen, oder unter Verwendung von lichtabsorbierenden Materialien, wie zum Beispiel mit Kohlenstoff oder geschwärzten Materialien gefüllten Zwischenaussparungen in der die Probenbehältnisse enthaltenden Schicht in Kontakt mit der Wellenleiteroberfläche. Hiermit werden Störungen durch Übersprechen von Anregungs- und / oder Lumineszenzlicht unterdrückt.

Die einzelnen Sensorelemente können auch durch eine Unterbrechung der wellenleitenden Schicht um das besagte Sensorelement getrennt werden, um Störungen durch Übersprechen zu vermeiden. Die Unterbrechung kann durch einfaches Entfernen der wellenleitenden Schicht in einem schmalen Bereich um das Element erzielt werden, zum Beispiel mechanisch mittels Kratzen, mittels Ätzverfahren oder Bestrahlen mit einem Laser. Weiterhin kann die Unterbrechung der wellenleitenden Schicht unter Verwendung von Masken bereits beim Aufbringen der wellenleitenden Schicht erreicht werden.

Ferner ist es möglich, Deckschichten aus einem für die Lumineszenzstrahlung und gegebenenfalls auch für die Anregungsstrahlung wenigstens im Bereich der Eindringtiefe des evaneszenten Feldes geführten Lumineszenzlichts, vorzugsweise bis zu wenigstens 10 Mikrometern, transparenten Materialien, sofern die diffraktiven Elemente ausserhalb der

Probenbehältnisse liegen, vorzufertigen, gegebenenfalls mit wie oben beschriebenen lichtabsorbierenden Bereichen ausserhalb des Bereichs der Sensorfelder und der zugehörigen diffraktiven Elemente, und dann mit der wellenleitenden Schicht zu verbinden, gegebenenfalls mit Hilfe eines Haftvermittlers, für den dieselben Anforderungen an Transparenz oder Absorptionseigenschaften, in Abhängigkeit von der Lage bezüglich der diffraktiven Elemente, gelten.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens mit planaren Wellenleitern kann die Analytprobe von ausserhalb, das heisst vor oder zwischen den Auskoppellementen direkt in einem geneigten oder vorzugsweise rechten Winkel, bezogen auf den Wellenleiter, (a) von oben durch die Analytprobe in Richtung zur wellenleitenden Schicht und durch den Wellenleiter oder (b) vorzugsweise von unten durch den Wellenleiter, aus Richtung des Trägermaterials, bestrahlt werden. Dabei kann es von Vorteil sein, durch Einsatz von Spiegeln auf der Einstrahlungsrichtung gegenüberliegenden Seite der Sensorplattform einen zweifachen Durchgang des Anregungslichts durch die Probe zu erzeugen, sofern durch die Gestaltung der optischen Anregungsgeometrie eine Erhöhung von auf die Detektionseinheiten fallendem Streulicht vermieden wird. Bei nach oben geschlossenen Probenbehältnissen der Sensorplattform und Einstrahlung des Anregungslichts aus Richtung des Trägermaterials kann beispielsweise die Oberseite der Ausnehmungen verspiegelt werden. Bei Einstrahlung des Anregungslichts von oben durch die Analytprobe kann die Aussenseite des Trägermaterials im Bereich der Probenbehältnisse und zwischen den diffraktiven Elementen verspiegelt werden.

Die gleichzeitige Bestrahlung ein- oder zweidimensionaler Arrays von Sensorelementen kann beispielsweise unter Verwendung eines grossflächig (zur gleichzeitigen Bestrahlung eines zweidimensionalen Arrays) oder elliptisch oder spaltförmig (zur gleichzeitigen Bestrahlung eines 1-dimensionalen Arrays) aufgeweiteten Lichtstrahls erfolgen. Dieses ist allerdings mit der Erzeugung unterschiedlicher Einstrahlungsintensitäten auf den verschiedenen Sensorelementen verbunden, was beispielsweise bei Verwendung von Lasern oder Laserdioden im wesentlichen auf deren gaussförmiges Strahlprofil zurückzuführen ist und bei der Auswertung der erzeugten Lumineszenzsignale berücksichtigt werden muss. Eine gleichmässigeren Einstrahlungsintensität auf den verschiedenen Sensorelementen kann beispielsweise durch Vervielfältigung eines einzigen Anregungslichtstrahls, vorzugsweise von einem Laser oder einer Laserdiode, mittels eines Dammann-Gitters oder eines Mikro-

linsen-Arrays, erreicht werden. Mittels eines Dammann-Gitters zur Erzeugung eines ein- oder zweidimensionalen Arrays einzelner Anregungsstrahlen aus einer einzelnen Lichtquelle kann eine sehr gleichmässige Intensität der Einzel-Anregungsstrahlen erreicht werden. Sofern ein zahlenmässig sehr grosses Array von Sensorelementen, beispielsweise von 100 oder mehr Sensorelementen, gleichzeitig beleuchtet werden soll, kann bei Verwendung kompakter und damit im allgemeinen relativ leistungsschwacher (bezüglich der Anregungsintensitäten) Anregungslichtquellen die Intensität der Einzelstrahlen sehr gering werden, was die erreichbaren Nachweisgrenzen des Verfahrens verschlechtern kann. Diesem kann einerseits durch die Verwendung leistungsstärkerer, aber im allgemeinen auch grösserer Anregungslichtquellen begegnet werden. Ist zugleich eine Miniaturisierung der Messanordnung erwünscht, so ist die Verwendung von Arrays miniaturisierter Laserdioden als Anregungslichtquellen bevorzugt. Geeignet sind beispielsweise Arrays von kantenemittierenden Laserdioden, wie sie derzeit in einem spektralen Bereich oberhalb von etwa 600 nm kommerziell erhältlich sind. Ganz besonders bevorzugt, insbesondere zur Verwendung mit Sensorarrays sehr hoher Dichte, sind sogenannte oberflächenemittierenden Vertikal-Kavitäts-Laserdioden (Vertical Cavity Surface Emitting Laserdiodes, VCSEL's), wie sie beispielsweise in den MINAST-News 2/1997, Seiten 13 und 14 beschrieben sind. Diese Laserdioden-Arrays zeichnen sich durch eine Vielzahl für den erfindungsgemässen Einsatz sehr günstiger Eigenschaften aus:

- sehr hohe Konversionseffizienz des Laserstroms in emittiertes Laserlicht und damit verbundene relativ niedrige Wärmezeugung, was eine hohe Packungsdichte auf einer Plattform, insbesondere bei zusätzlicher Verwendung von Kühlelementen, an die entsprechend relativ niedrige Ansprüche bestehen, erlaubt;
- sehr kleine Abmessungen der emittierenden Laser-Apertur im unteren Mikrometerbereich, was zusammen mit der vertikalen Anordnung der Laserkavität auf dem Träger und mit der möglichen hohen Packungsdichte eine extreme Miniaturisierbarkeit der Messanordnung erlaubt;
- sehr niedrige Variation der Emissionsintensitäten von auf einem einzigen Wafer hergestellten VCSEL's und Möglichkeit der selektiven Ansteuerung bei entsprechender Auslegung der Steuer-Elektronik;
- sehr geringe Öffnungswinkel des Emissionskegels bei Verwendung kleiner Austrittsöffnungen und monomodale Emission bis zu Milliwatt-Intensitäten bei Einsatz geringer Ansteuerungsströme;

- niedrige Herstellungskosten pro Einzel-VCSEL durch gleichzeitige Herstellung einer grossen Anzahl von VCSEL's auf einem einzigen Wafer.

Der im Nahfeld des Wellenleiters erzeugte Anteil der im Analytvolumen angeregten Lumineszenzstrahlung koppelt wenigstens teilweise in den Wellenleiter, wird in diesem geführt und an den optischen Koppellementen ausgekoppelt. Das ausgekoppelte Lumineszenzlicht kann dann auf optoelektronische Detektionselemente gerichtet und gemessen werden.

Da, neben der Abhängigkeit von der Dicke der wellenleitenden Schicht, die Stärke des evaneszenten Feldes geführter Moden zusätzlich abhängig ist von deren Polarisation (transversal elektrisch, TE, oder transversal magnetisch, TM), was auch für den ähnlichen physikalischen Gesetzen unterliegenden Mechanismus der Einkopplung (des Eindringens) von im Nahfeld des Wellenleiters erzeugter Lumineszenz gilt, kann es von Vorteil zur Steigerung der Empfindlichkeit sein, das heisst zur Erreichung tieferer Nachweisgrenzen, die an den diffraktiven Elementen ausgekoppelte Lumineszenz polarisationsselektiv zu detektieren. Dieses wird dadurch erleichtert, dass die Auskopplung von Lumineszenzlicht gleicher Wellenlänge, aber unterschiedlicher Polarisation (TE oder TM) unter deutlich unterschiedlichen Winkeln erfolgt. Insbesondere im Falle der Auskopplung spektral breitbandiger, d.h. unter einem breiten Kegel ausgekoppelter, Lumineszenz, kann es von Vorteil sein, im Strahlengang der ausgekoppelten Lumineszenz zwischen den diffraktiven Auskoppellementen und den optoelektronischen Detektionseinheiten zusätzlich polarisationsselektive optische Komponenten zu verwenden.

Weitere Angaben zum Aufbau einer Messanordnung und der Wahl von Lichtquellen, optischen Elementen zur Führung und Diskriminierung der Anregungs- und Lumineszenzstrahlung sowie Detektionseinheiten zur Bestimmung der Lumineszenzstrahlung sind ausführlich in der WO 95/33197 und WO 95/33198 beschrieben.

Unter Verwendung von Messzellen, in welchen die Probenflüssigkeit in Kontakt mit den diffraktiven Koppellementen kommt, tritt das Problem auf, dass sich die Bedingungen für die Einkopplung des Anregungslichts durch molekulare Adsorption oder Bindung auf den Einkoppellementen ändern können. Zusätzlich kann durch Anregung von ungebundenen lumineszenten oder fluoreszenten Molekülen mittels des Anteils des Anregungslichts, das nicht in den Wellenleiter eingekoppelt wird, sondern als nullte Ordnung ungebeugt in die Lösung eintritt, Unter-

grundlumineszenz oder -fluoreszenz in der Tiefe der Probe angeregt werden, welche über die optischen Koppellemente teilweise in den Wellenleiter einkoppeln und die Genauigkeit und Empfindlichkeit der Bestimmung des Analyten beeinträchtigen kann.

In Analytical Chemistry; Band 62, Nr. 18 (1990), Seiten 2012-2017 wird eine auf einem optischen Wellenleiter mit Ein- und Auskoppelgitter aufgebrachte Durchflusszelle aus Silicon-Gummi beschrieben. Das Ein- und Auskoppellement liegen im Bereich des Probenflusskanals. Es werden mit dieser Anordnung Veränderungen der Lichtabsorption und des Brechungsindex gemessen, ohne eine selektive Wechselwirkung mit spezifischen Erkennungselementen an der Wellenleiteroberfläche. Für den Analyten, eine Farbstofflösung bei der absorptionsabhängigen Messung beziehungsweise Flüssigkeiten unterschiedlicher Brechzahlen bei der brechungsindexabhängigen Messung, werden Adsorptionserscheinungen auf der Oberfläche nicht in Betracht gezogen. Bei diesen sehr unempfindlichen Messungen sind tatsächlich die zu erwartenden Änderungen des effektiven Brechungsindex für einen im Wellenleiter geführten Mode, selbst bei Adsorption einer Monolage von Molekülen, vernachlässigbar gegenüber den starken Veränderungen des Brechungsindex der zugeführten Lösungen, im Gegensatz zu den zu erwartenden Störungen bei der sehr viel empfindlicheren Methode der Bestimmung der im evaneszenten Feld erzeugten Lumineszenz. Im Falle der brechungsindexabhängigen Messmethode auf Grundlage der Änderung des Ein- oder Auskoppelwinkels ist der Probenkontakt mit den Koppellementen selbstverständlich sogar notwendig zur Erzeugung des Messsignals. Aufgrund dieser Konfiguration, mit innerhalb des Probenflusskanals befindlichem Ein- und Auskoppellement, hat die Probenzelle lediglich die Aufgabe der Abdichtung gegen Flüssigkeitsaustritt, ohne jegliche weitere Ansprüche an optische Eigenschaften des Materials.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass man dann mit Sensorplattformen die genannten Probleme überwinden kann, wenn die zur Probenaufnahme vorgesehene Schicht die Auskoppellemente zumindest im Bereich der geführten Lumineszenzstrahlung vollständig bedeckt und für diese Strahlung im Bereich der Auflagefläche transparent ist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Sensorplattform aus einem planaren optischen Schichtwellenleiter, bestehend aus einem transparenten Träger und einer wellenleitenden Schicht, wobei der Wellenleiter wenigstens über ein Auskoppellement zur Auskopplung von Anregungsstrahlung verfügt, und auf dessen wellenleitender Schicht sich

eine weitere dicht verschliessende Schicht befindet, die wenigstens in einem Teilbereich der Anregungsstrahlung eine nach oben offene Aussparung, oder über einen Zuflusskanal und Abflusskanal verbundene, nach oben geschlossene Aussparung für eine Analysenprobe aufweist, deren Tiefe wenigstens der Eindringtiefe des evaneszenten Feldes des im Wellenleiter geführten Lumineszenzlichts entspricht, und die Schicht aus einem Material besteht, das wenigstens an der Auflageoberfläche mindestens in der Eindringtiefe des evaneszenten Feldes des im Wellenleiter geführten Lumineszenzlichts für dieses Lumineszenzlicht transparent ist, und wobei das Auskoppellement oder die Auskoppellemente vom Material der Schicht wenigstens im Auskoppelbereich der Lumineszenzstrahlung vollständig bedeckt ist.

Die Tiefe der Aussparungen beträgt bevorzugt wenigstens 1 μm , besonders bevorzugt wenigstens 10 μm .

Für den Wellenleiter gelten die zuvor angegebenen Ausführungen und Bevorzugungen, einschliesslich der ein- und zeldimensionalen Anordnungen.

Die eine Aussparung bildende Schicht ist wenigstens an der Auflageoberfläche für elektromagnetische Strahlung im Bereich der Lumineszenzwellenlänge transparent. Es kann sich um ein anorganisches Material wie zum Beispiel Glas oder Quarz oder um transparente organische Polymere (organische Gläser) wie zum Beispiel Polyester, Polycarbonate, Polyacrylate, Polymethacrylate oder Photopolymerisate handeln. Bevorzugt wird die Schicht von einem Elastomer gebildet. Besonders geeignet sind Elastomere von Polysiloxanen, wie zum Polydimethylsiloxane, bei denen es sich um weiche und schmiegsame sowie oft selbsthaftende Materialien handelt. Die Materialien für die Schicht sind bekannt und sind zum Teil im Handel erhältlich.

Die Schicht mit wenigstens einer Aussparung kann mittels üblicher Formgebungsverfahren hergestellt werden, zum Beispiel Giess- und Pressverfahren, oder mittels Schleif-, Stanz- und Fräsverfahren aus entsprechend vorgeformten Halbzeugen. Die Schicht kann auch aus photopolymerisierbaren Substanzen bestehen, die mittels lithographischer Verfahren direkt auf die wellenleitende Schicht aufgebracht werden können. Weiterhin kann die Schicht aus im wesentlichen anorganischen Materialien wie Si oder SiO_2 bestehen, in welchen die Pro-

benbehältnisse mittels Ätzverfahren erzeugt werden, wobei im Bereich der Kontaktfläche mit zu führendem Lumineszenzlicht diese Materialien mindestens bis zur Eindringtiefe des evaneszenten Feldes geführten Lumineszenzlichts, vorzugsweise bis zu einer Tiefe von mindestens 1 μm , ganz besonders bevorzugt bis zu einer Tiefe von mindestens 10 μm , mindestens bei der Lumineszenzwellenlänge transparent sind.

Mit sehr glatten Oberflächen (Oberflächenrauigkeit im Nanometerbereich oder darunter) kann bei steifen Materialien die Selbsthaftung durch Adhäsion zu dichten Verschlüssen führen. Elastomere sind im allgemeinen selbsthaftend. Eine möglichst geringe Oberflächenrauigkeit ist auch sehr wünschenswert, um eine Lichtstreuung zu unterdrücken. In diesen Fällen wird die Schicht vorzugsweise als separater Körper hergestellt und auf den Wellenleiter, an dessen Oberfläche sich, gegebenenfalls auf einer zusätzlichen dünnen (d.h. < 100 nm) Haftvermittlungsschicht, immobilisierte Erkennungselemente befinden können, in dicht abschliessenden Kontakt aufgebracht.

Die Schicht kann aus einem einzigen, zumindest für die Lumineszenzwellenlänge der Analytprobe transparenten und lumineszenzfreien Material bestehen oder auch als zweilagige Schicht vorliegen, deren erste, welche mit der Wellenleiteroberfläche in Kontakt gebracht wird, bei der Lumineszenzwellenlänge des Analyten transparent und lumineszenzfrei sein muss, während die anschliessende Deckschicht dann vorzugsweise strahlungsabsorbierend ausgebildet ist. Dabei umfasst die Dicke der ersten Schicht in Kontakt mit der Wellenleiteroberfläche wenigstens die Eindringtiefe des evaneszenten Feldes geführten Lumineszenzlichts, d. h. etwa eine Wellenlänge. Vorzugsweise ist diese erste Schicht 0,8 μm bis 10 mm, bevorzugter 0,01 mm bis 10 mm dick.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung werden Brechungsindexsprünge auf der wellenleitenden Schicht, längs des Ausbreitungsweges des bis zu den optischen Auskoppелеlementen zu führenden Lumineszenzlichts, in der Auflageschicht minimiert. Dies kann dadurch erfolgen, dass die Begrenzung der Aussparung an der Auflage senkrecht zur wellenleitenden Schicht gerundet gestaltet ist. Gerundeter Uebergang senkrecht zur Oberfläche des Wellenleiters, an den Begrenzungen der Aussparungen, bedeutet, dass ein rechter Winkel vermieden wird. Die Rundung kann zum Beispiel Teil eines kreisförmigen, parabelförmigen oder hyperbelförmigen Verlaufs sein. Bei weichen und schmiegsamen Materialien für die Schicht bildet sich die Rundung durch das Anpressen auf den Wellenleiter von selbst aus. Die Run-

dung kann aber auch durch das Formgebungsverfahren vorgebildet werden. Brechungsindexsprünge können auch minimiert werden, wenn die Aussparung in Richtung der Ausbreitung des Lumineszenzlichtes gegebenenfalls kontinuierlich verjüngt wird. Eine andere Möglichkeit besteht in der Wahl des Materials der die Aussparung bildenden Schicht mit einem Brechungsindex nahe oder gleich des Brechungsindex der Analytprobe.

Enthält eine Sensorplattform eine Vielzahl von Sensorelementen und Probenbehältnissen, kann es vorteilhaft sein, zur Unterdrückung von Streustrahlung und / oder des optischen Übersprechens zwischen benachbarten Sensorelementen entlang der Aussparungen Licht absorbierende Materialien vorzusehen, zum Beispiel Farbstoffe, Pigmente, Russ, Metalloxide oder Metalle. Diese Materialien können in dafür vorgesehenen zusätzlichen Aussparungen längs der Berandungen der Probenbehältnisse, ausserhalb des Bereichs der zu den Sensorelementen gehörenden optischen Auskoppellemente auf der Oberfläche der wellenleitenden Schicht aufgebracht sein. Zweckmässig sind flächige Ausgestaltungen, die einfach mittels Streich- oder Bedampfungsverfahren herstellbar sind. Die Sensorplattform kann zum Beispiel so gestaltet sein, dass zwischen der Schicht und dem Wellenleiter beidseitig der oder jeder Aussparung im Spektralbereich evaneszent angeregter Strahlung absorbierendes Dämpfungsmaterial vorgesehen ist, oder dass das Dämpfungsmaterial als Immersion flächig aufgetragen ist, oder dass Dämpfungsausnehmungen vorgesehen sind, die mit Dämpfungsmaterial füllbar sind. Wenn durchgehende wellenleitende Schichten mit mehr als einem diffraktiven Element vorhanden sind, ist es ebenfalls zweckmässig, die Elemente mittels absorbierender Materialien zu trennen. Die Sensorplattform kann auch so ausgestaltet sein, dass die Sensorelemente durch Entfernen eines schmalen Bereichs des Wellenleiters um die Elemente unterbrochen ist.

Die erfindungsgemässe Sensorplattform kann in verschiedenen Ausführungsformen vorliegen, wobei zwischen Ausführungsformen mit offener Aussparung (Ausführungsform A) und geschlossener Aussparung (Ausführungsform B, Durchflusszellen) unterschieden wird.

Ausführungsform A

Die offenen Ausnehmungen können eine an sich beliebige Form aufweisen; die Kontaktflächen zum Wellenleiter können zum Beispiel quadratisch, rechteckig, rund oder ellipsoid sein. Die Gestaltung von erfindungsgemässen Vorrichtungen kann zum Beispiel der Form bekannter Mikrotiterplatten entsprechen. Die geometrische Anordnung der Ausnehmungen

ist an sich beliebig, wobei zweidimensionale Anordnungen bevorzugt sind. Für die Ausführungsform B dargestellte und beschriebene Vorrichtungen und Bevorzugungen können sinngemäss auch für die Ausführungsform A angewendet werden.

Ausführungsform B

Bei einer erfindungsgemässen Sensorplattform zur Erzeugung angeregter Lumineszenzstrahlung, die wenigstens ein Auskoppellement zur Auskopplung von im Nahfeld des Wellenleiters angeregter und in den Wellenleiter eingekoppelter Lumineszenz angeregter Strahlung aus dem Wellenleiter aufweist, ist es zweckmässig, dass die als Flusszelle ausgebildete Schicht auch das oder jedes Auskoppellement bedeckt. In einer diesbezüglichen Weiterbildung ist vorgesehen, dass die Ausnehmung vollständig neben oder zwischen jedem Auskoppellement angeordnet ist, so dass jedes Auskoppellement frei von Probenmaterial ist. Dies hat den Vorteil, dass bei der Auskopplung von im Wellenleiter geführter Lumineszenzstrahlung gleichbleibende, vom Probenmaterial unbeeinflusste Kopplungsbedingungen herrschen.

In Weiterbildungen sind mehrere Ausnehmungen vorgesehen, die zwischen den unterschiedlichen Sensorfeldern zugeordneten Bereichen der Sensorplattform zu einer Unterbrechung einer Wellenleitung führen können. Dazu ist es zweckmässig, in diesem Anteil der Zwischenbereiche der zu den Sensorfeldern komplementären Ausnehmungen, ausserhalb der zu den Sensorfeldern gehörenden optischen Koppellemente, beispielsweise vom ultravioletten bis infraroten Spektralbereich absorbierendes Material vorzusehen, um ein Überkoppeln von Strahlungsanteilen zwischen den Ausnehmungen zu unterbinden. Dies kann beispielsweise durch eine absorbierende Schicht, die zwischen der Flusszelle und dem Wellenleiter aufgebracht wird, erfolgen. In einem anderen Ausführungsbeispiel sind dazu mit einer strahlungsabsorbierenden Flüssigkeit füllbare Dämpfungsausnehmungen in die Flusszelle eingebracht, die zu der gleichen Oberflächenseite wie die Ausnehmungen geöffnet sind.

Für einen Einsatz im routinemässigen Analysebetrieb ist es weiterhin zweckmässig, dass die im Kontakt zum Wellenleiter stehende Schicht aus einem schmiegsamen Material besteht, das die wenigstens eine Ausnehmung bei Aufbringen auf den Wellenleiter dicht verschliesst. Dadurch ist es ohne weitere Hilfsmittel wie Dichtungen im Falle nach oben geschlossener Ausnehmungen möglich, durch Auflegen einer Flusszelle auf den Wellenleiter leckfrei Probenmaterial durch die Flusszelle zu leiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Vorrichtung zur Messung von durch Anregungsstrahlung in einer Analytprobe erzeugter Lumineszenz, bestehend aus

- a) aus einem optischen Schichtwellenleiter mit einem transparenten Träger und einer wellenleitenden Schicht;
- b) einer Analytprobe, die sich im Kontakt mit der wellenleitenden Schicht befindet;
- c) einer elektrischen oder optischen Energiequelle, die so angeordnet ist, dass sich die Elektroden der elektrischen Energiequelle im direkten Kontakt mit der Analytprobe befinden, oder die Anregungsstrahlung der optischen Energiequelle in einem geneigten oder rechten Winkel direkt auf die Analytprobe gerichtet ist, oder einem Reservoir, enthaltend eine Chemikalie, mit der eine Chemilumineszenz im Kontakt mit der Analytprobe angeregt wird; und
- d) einer optoelektronischen Detektionseinheit zur Messung der durch Einwirkung eines elektrischen Feldes oder Anregungsstrahlung erzeugten Lumineszenzstrahlung.

Bei den Wellenleitern a) handelt es sich bevorzugt um planare Wellenleiter, die über wenigstens ein Auskoppellement zur Auskopplung von Lumineszenzstrahlung aufweisen, vorzugsweise diffraktive Elemente, und entsprechende Sensorplattformen.

Bei der Energiequelle c) handelt es sich bevorzugt um eine Lichtquelle und gegebenenfalls Fokussierlinsen, optischen Filter oder beides, deren Anregungsstrahlung in einem geneigten oder rechten Winkel entweder von oben durch die Analytprobe und den Wellenleiter oder von unten durch den Wellenleiter und die Analytprobe jeweils ausserhalb des oder der Auskoppellemente geführt wird.

Für die erfindungsgemässe Vorrichtung gelten ansonsten die zuvor dargestellten Bevorzugen und Ausführungsformen. Weitere Einzelheiten über optische Wellenleiter, optische Elemente zur Fokussierung, Filtern und Führung von Anregungs- und Lumineszenzlicht sowie Detektionseinheiten für die angeregte Strahlung sind in den WO 95/33197 und WO 95/33198 beschrieben.

Das erfindungsgemässe Verfahren und die Vorrichtung eignen sich generell zur Bestimmung von Lumineszenzlicht, das im optischen Nahfeld eines Wellenleiters erzeugt wird, zum Beispiel chemisch, elektrisch oder bevorzugt optisch erzeugte Lumineszenzstrahlung. Die optische Anregung wird besonders in der Affinitätssensorik angewendet, bei der man

unter Verwendung von geeigneten Fluorophoren und unter Immobilisierung von einem der Affinitätspartner die Bindung der Zielmoleküle an ihre entsprechenden Erkennungselemente detektiert. Dabei können die immobilisierten Affinitätspartner sowohl isoliert als auch eingebettet in grössere funktionale Strukturen bis hin zu ganzen Zellen angeordnet sein. Beispiele für solche Analysen sind die Human-, Tier- und Pflanzendiagnostik, die biochemische Analytik, die Untersuchung von Reaktionsgemischen zur Prozesskontrolle, und die Umweltanalytik. Die Analytproben sind bevorzugt flüssig, und es sind problemlos Messungen selbst in trüben Lösungen möglich. Bei den Analytproben kann es sich zum Beispiel um Eigelb, Blut, Serum, Plasma, Flüssigkeiten von inneren Organen (zum Beispiel des Lymphsystems) oder Pflanzenextrakte, Bodenextrakte, Wasserproben oder Synthesebrühen biochemischer Verfahren handeln. Das Verfahren ermöglicht zum Beispiel die qualitative oder quantitative (nach Eichung) Bestimmung von Antikörpern und Antigenen, Rezeptoren oder ihrer Liganden, Oligonukleotiden, DNA- oder RNA-Strängen, DNA- oder RNA-Analoga, Enzymen, Enzymsubstraten, Enzymkofaktoren oder Inhibitoren, Lektinen oder Kohlehydraten. Das Verfahren eignet sich auch für ein Affinitätsscreening in der Suche und Entwicklung von pharmazeutischen oder agrochemischen Wirksubstanzen, zur Analyse in der kombinatorischen Chemie, zur Geno-/Phenotypisierung und Mutationsanalyse von Proteinen und DNA- oder RNA-Strängen.

Figur 1 illustriert eine als Mikrotiterplatte ausgebildete Sensorplattform (1) mit vier Sensorfeldern dar. Hierbei handelt es sich bei 2 um Aussparungen für die Aufnahme einer Analytprobe 3, die sich zentral zwischen vier Auskoppelgittern 4 befinden. Die Sensorfelder sind mit Strukturen 16 aus lichtabsorbierendem Material optisch getrennt.

Figur 2 stellt eine erfindungsgemässe Messvorrichtung dar. Hierbei stellt 1 eine als Mikrotiterplatte ausgebildete Sensorplattform dar, deren Sensorfelder sich zwischen Auskoppelgittern 4 für die Lumineszenzstrahlung 5,6 befinden. Die Analytproben 3 werden senkrecht durch das Substrat 7 und die wellenleitende Schicht 8 mit Anregungslichtstrahlen 9 beleuchtet. Die im Nahbereich in den Wellenleiter 8 eindringende und sich im Wellenleiter ausbreitende Lumineszenzstrahlung 5 wird über die Auskoppelgitter 4 als diskrete Strahlen 6 über einen dichroischen Spiegelfilter 10 zur Abbildungsoptik 11, und von dort zu einer Detektionseinrichtung 12 (CCD-Kamera oder Photovervielfältiger) geleitet. Die Anregungslichtstrahlen 9 werden über die reflektierende Fläche des dichroischen Spiegels (10) der Analytprobe (3) zugeführt. Die Anregungslichtstrahlen 9 entstammen einer Anregungslicht-

quelle (Laser) 13. Die Probenbehältnisse sind als Ausparungen einer Abdeckschicht 14 ausgebildet, die ausserhalb von im Nahbereich der Koppelgitter 4 angebrachten, optisch transparenten Zwischenschichten 15 aus lichtabsorbierendem Material besteht, um optisches Übersprechen zwischen benachbarten Aussparungen zu vermeiden. Neben einer absorbierenden Abdeckschicht 14 können zusätzlich direkt auf der als Mikrotiterplatte 1 ausgebildeten Sensorplattform zwischen den benachbarten Analytaussparungen Strukturen 16 aus lichtabsorbierendem Material (z.B. Chrom) direkt auf der wellenleitenden Schicht aufgebracht sein, um ein optisches Übersprechen von im Wellenleiter 8 sich ausbreitendem Lumineszenzlicht 5 zu unterbinden.

Das nachfolgende Beispiel erläutert die Erfindung näher.

Beispiel:

Die Wirksamkeit des Anregungsverfahrens im Volumen einer Analytprobe 3 wird mit einem DNA-Hybridisierungsassay getestet. Der Wellenleiter besteht aus Corning Glas C7059 als Trägermaterial 7 und Ta_2O_5 als wellenleitender Schicht 8 (Schichtdicke 150 nm) und enthält zwei Auskoppelgitter 5 mit einer Modulationstiefe von ca. 10 nm und einer Gitterperiode von 320 nm. Die Aussparung für die Analytprobe befindet sich in der Mitte der Gitter in einem Abstand von 5 mm. Zur Immobilisierung von Oligonukleotid-Erkennungselementen ist die wellenleitende Oberfläche mit 3-Glycidoxypentyl-trimethoxysilan in Flüssigphase (ortho-Xylol) silanisiert. Das folgende Oligonukleotid ist als Erkennungselement auf der funktionalisierten Silanschicht mit einer typische Belegungsdichte von 10% kovalent immobilisiert:

Amino-(C6-Brückengruppe)-5'-CACAATTCCACACAAC-3'.

Die kovalente Bindung des Oligonukleotids erfolgt über die freie Aminogruppe des Oligonukleotids und der Epoxidgruppe der Silanschicht. Immobilisiert wird mit einer Oligonukleotidkonzentration von 0,1 mM Oligonukleotid in 100 mM Bikarbonatpuffer bei pH 8,7.

Als Nachweis eines spezifischen Bindungsassays dient die Hybridisierung eines zum Erkennungselement komplementären, während 3 Minuten im kontinuierlichen Fluss via Pufferlösung zugeführten Oligonukleotids. Das Nachweisoligonukleotid ist ebenfalls am 5'-Ende mit dem Fluoreszenzfarbstoff Cy5 markiert. Die Sequenz des Nachweisoligonukleotids ist wie folgt gegeben: Cy5 - 5'-GTTGTGTGGAATTGTG-3'.

Das komplementäre Oligonukleotid wird in steigenden Mengen von 0,5 bis 500 pM appliziert, wobei vor jeder Applikation die Sensoroberfläche mit NaOH (10 mM) regeneriert wird.

Die Anregungsfläche in der Analytprobe für das Laserlicht mit einer Wellenlänge von 633 nm beträgt 0.5 mm^2 und die Intensität des Anregungslichts beträgt 2,4 mW. Das Probenbehältnis wird von der Substratseite aus in einem Winkel von etwa 45° zur Substratnormalen beleuchtet. Die Beleuchtungsrichtung bildet zur Richtung des Fluoreszenzauskoppellichtes 6 an einem Koppelgitter 5 ebenfalls einen Winkel von etwa 45° (bei nahezu senkrechter Auskopplung) und hält somit durch die entgegengesetzten Anregungs- und Emissionsrichtungen sowie die örtlich voneinander getrennten Anregungs- und Emissionsorte das Untergrundsignal der Messung auf sehr niedrigem Niveau (und entsprechend niedrigem Rauschen).

Zur Bestimmung des optischen Antwortsignals wird das Verhältnis von Nettosignal (maximales Sensorsignal minus Hintergrundsignal in Puffer) zum Untergrundrauschen in Abhängigkeit von der Konzentration angegeben. Das Messergebnis ist in nachfolgender Tabelle dargestellt:

Tabelle

Konzentration (pM):	0.5	1	5	10	25	50	500
Signal:Rauschen:	1.5	3.5	11.7	53.5	58.0	118.8	225.1

Die Standardabweichungen der Signal:Rausch Werte aus drei hintereinander durchgeführten, konzentrationsabhängigen Messreihen beträgt $\leq 4 \%$.

Patentansprüche:

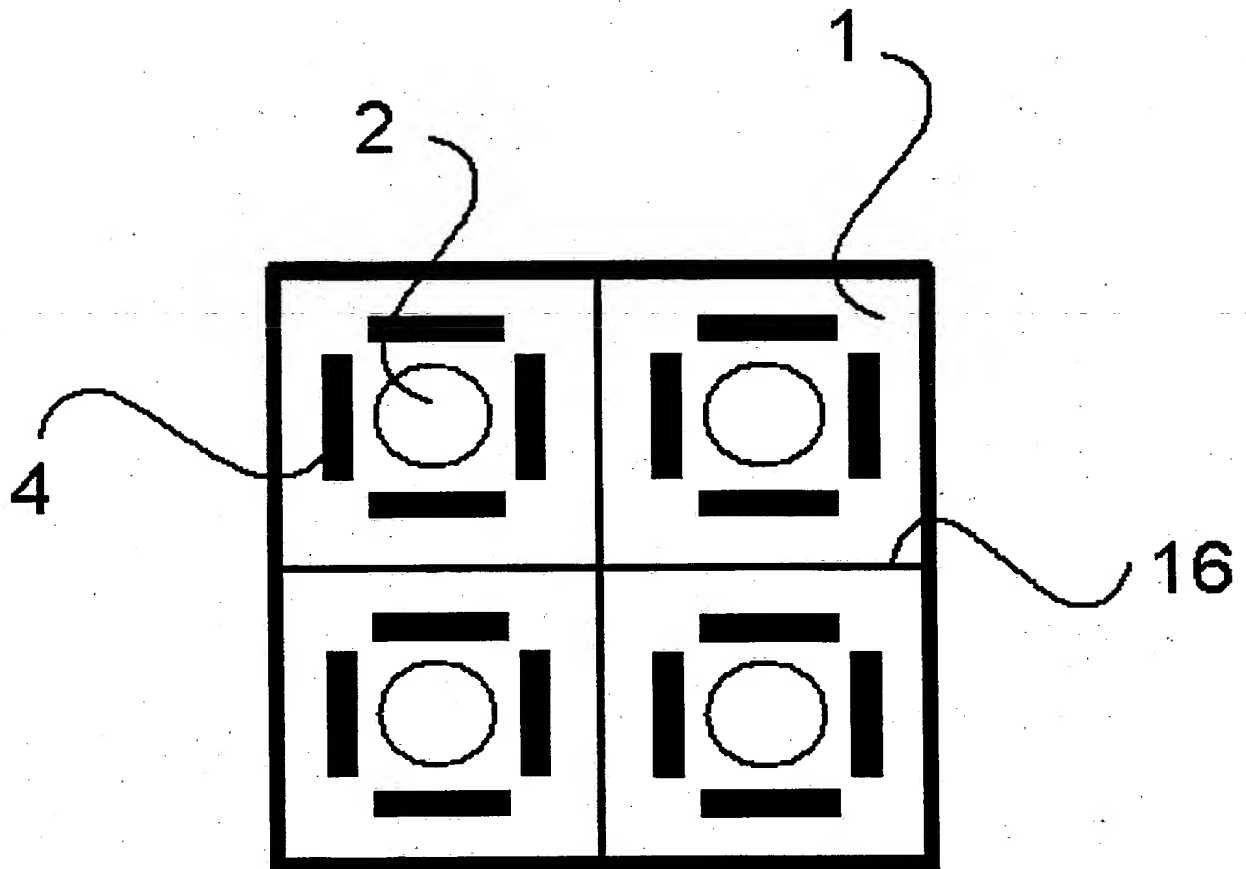
1. Verfahren zur Anregung und Bestimmung einer Lumineszens in einer Analytprobe, die sich mit der wellenleitenden Schicht eines optischen Schichtwellenleiters in Kontakt befindet, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lumineszens durch nicht-evaneszente Anregung im Volumen der Analytprobe erzeugt, und die im Nahbereich der Oberfläche der wellenleitenden Schicht erzeugte Lumineszenzstrahlung nach dem Eindringen in besagte wellenleitende Schicht zu der Messvorrichtung leitet und bestimmt.
2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Lumineszenzstrahlung elektrisch, chemisch oder durch optische Strahlungsanregung erzeugt wird.
3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Schichtwellenleiter ein planarer Wellenleiter mit Auskoppellementen für das Lumineszenzlicht verwendet wird.
4. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Sensorplattform verwendet wird, die eine ein- oder zweidimensionale Anordnung von wenigstens zwei Wellenleitern mit diffraktiven Auskoppellementen aufweisen.
5. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Sensorplattform mit einer zweiten Schicht bedeckt ist, die im Bereich des geführten Lumineszenzlichts Aussparungen für die Aufnahme einer Analytprobe enthält.
6. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der planare Wellenleiter ein oder mehrere diffraktive Elemente zur Auskopplung der Lumineszenzstrahlung enthält, und die Analytprobe vor einem oder zwischen mehreren Auskoppellementen angeordnet ist.
7. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Anregungsstrahlung der optischen Strahlungsanregung von der Gegenseite der wellenleitenden Schicht durch einen planaren Wellenleiter auf eine Analytprobe gerichtet wird.
8. Vorrichtung zur Messung von durch Anregungsstrahlung in einer Analytprobe erzeugter Lumineszens, bestehend aus

- a) einem optischen Schichtwellenleiter mit einem transparenten Träger und einer wellenleitenden Schicht;
- b) einer Analytprobe, die sich im Kontakt mit der wellenleitenden Schicht befindet;
- c) einer elektrischen oder optischen Energiequelle, die so angeordnet ist, dass sich die Elektroden der elektrischen Energiequelle im direkten Kontakt mit der Analytprobe befinden, oder die Anregungsstrahlung der optischen Energiequelle in einem geneigten oder rechten Winkel direkt auf die Analytprobe gerichtet ist, oder einem Reservoir, enthaltend eine Chemikalie, mit der eine Chemilumineszenz im Kontakt mit der Analytprobe angeregt wird; und
- d) einer optoelektronischen Detektionseinheit zur Messung der durch Einwirkung eines elektrischen Feldes oder Anregungsstrahlung erzeugten Lumineszenzstrahlung.

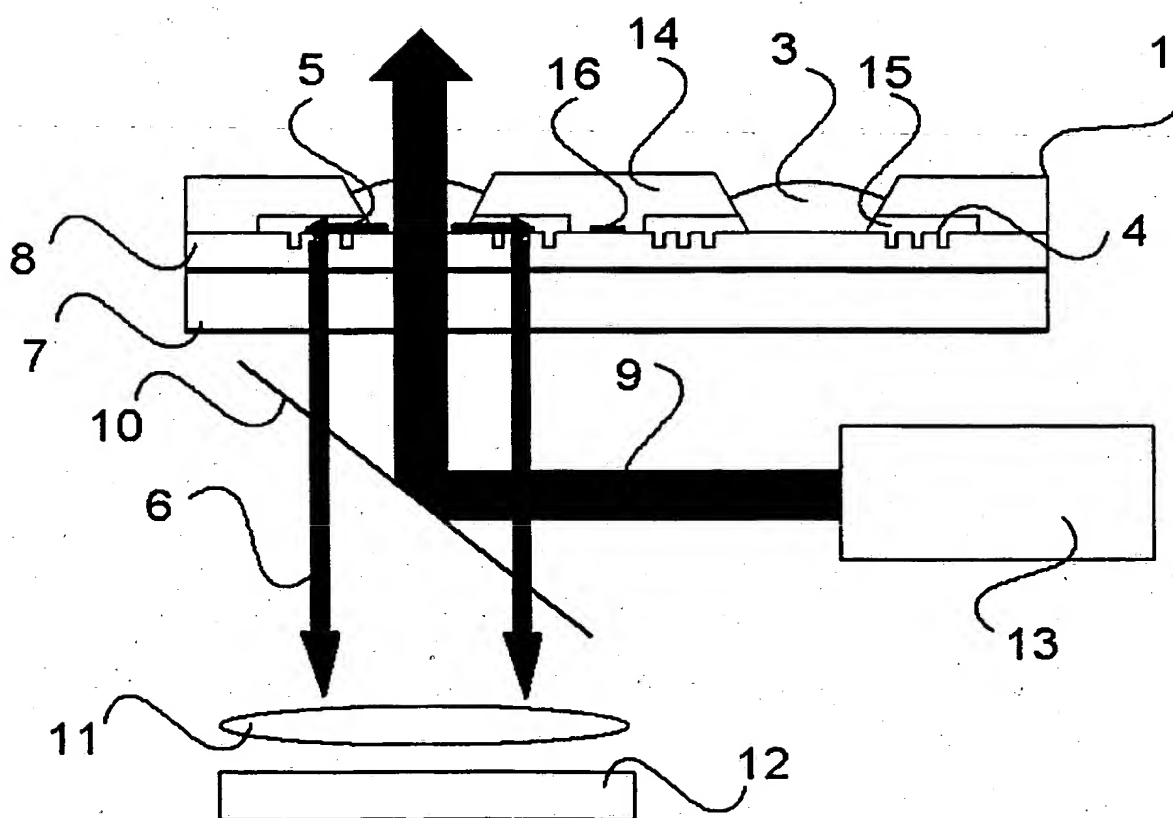
9. Vorrichtung gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Wellenleitern a) um planare Wellenleiter handelt, die wenigstens ein Auskoppellement zur Auskopplung von Lumineszenzstrahlung aufweisen.

10. Sensorplattform aus einem planaren optischen Schichtwellenleiter, bestehend aus einem transparenten Träger und einer wellenleitenden Schicht, wobei der Wellenleiter wenigstens über ein Auskoppellement zur Auskopplung von Anregungsstrahlung verfügt, und auf dessen wellenleitender Schicht sich eine weitere dicht verschliessende Schicht befindet, die wenigstens in einem Teilbereich der Anregungsstrahlung eine nach oben offene Aussparung, oder über einen Zuflusskanal und Abflusskanal verbundene, nach oben geschlossene Aussparung für eine Analysenprobe aufweist, deren Tiefe wenigstens der Eindringtiefe des evaneszenten Feldes des im Wellenleiter geführten Lumineszenzlichts entspricht, und die Schicht aus einem Material besteht, das wenigstens an der Auflageoberfläche mindestens in der Eindringtiefe des evaneszenten Feldes des im Wellenleiter geführten Lumineszenzlichts für dieses Lumineszenzlicht transparent ist, und wobei das Auskoppellement oder die Auskoppellemente vom Material der Schicht wenigstens im Auskoppelbereich der Lumineszenzstrahlung vollständig bedeckt ist.

FIGUR 1



FIGUR 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/00701

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 G01N21/64 G01N21/76 G01N21/77

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 793 090 A (AVL MEDICAL INSTR AG) 3 September 1997 see column 4, line 34 - column 5, line 25 see column 6, line 21 - line 33; figures 1,2,5 see column 4, line 34 - column 5, line 25 see column 6, line 21 - line 33; figures 1,2,5,6	1-10
Y	WO 95 33198 A (CIBA GEIGY AG ;SCHOTT GLASWERKE (DE); ZEISS STIFTUNG (DE); DANIELZ) 7 December 1995 cited in the application see page 1, line 14 - line 15 see page 2, line 25 - page 3, line 2 see page 4, line 21 - page 5, line 10 see page 5, line 20 - page 6, line 5; figures 1,2	1-3,6-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 1999

Date of mailing of the international search report

28/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Navas Montero, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/00701

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 244 394 A (AVL AG) 4 November 1987 see page 13, line 35 - page 14, line 7 see page 16, line 8 - page 17, line 9 see page 18, line 34 - page 19, line 26 see page 19, line 35 - page 20, line 20; figures 1,4,6	4,5
A	EP 0 725 270 A (DAIKIN IND LTD) 7 August 1996 see page 3, line 3 - line 13; figure 25	1,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00701

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0793090	A	03-09-1997	AT 403745 B	25-05-1998
			AT 38396 A	15-09-1997
			JP 9325116 A	16-12-1997
			US 5779978 A	14-07-1998
WO 9533198	A	07-12-1995	AT 172300 T	15-10-1998
			AU 2317995 A	21-12-1995
			AU 689604 B	02-04-1998
			AU 2734695 A	21-12-1995
			CA 2190362 A	07-12-1995
			CN 1149335 A	07-05-1997
			CN 1149336 A	07-05-1997
			CZ 9603471 A	11-06-1997
			CZ 9603472 A	12-03-1997
			DE 69505370 D	19-11-1998
			DE 69505370 T	01-04-1999
			WO 9533197 A	07-12-1995
			EP 0759159 A	26-02-1997
			EP 0760944 A	12-03-1997
			FI 964664 A	24-01-1997
			FI 964684 A	27-01-1997
			HU 76407 A	28-08-1997
			HU 76406 A	28-08-1997
			JP 10501616 T	10-02-1998
			JP 10501617 T	10-02-1998
			PL 317379 A	01-04-1997
			PL 317402 A	14-04-1997
			SK 151296 A	09-07-1997
			SK 151396 A	09-07-1997
			US 5822472 A	13-10-1998
			ZA 9504325 A	27-11-1995
			ZA 9504327 A	27-11-1995
EP 0244394	A	04-11-1987	AT 390330 B	25-04-1990
			AT 390678 B	11-06-1990
			AT 109486 A	15-09-1989
			AT 77483 T	15-07-1992
			DE 3779807 A	23-07-1992
			DK 203587 A	24-10-1987
			JP 1914753 C	23-03-1995
			JP 6043965 B	08-06-1994
			JP 62261036 A	13-11-1987
			US 5039490 A	13-08-1991
EP 0725270	A	07-08-1996	US 5157262 A	20-10-1992
			AT 270786 A	15-11-1989
			JP 7318481 A	08-12-1995
			AU 698579 B	05-11-1998
			AU 2537995 A	18-12-1995
			US 5858800 A	12-01-1999
			WO 9532417 A	30-11-1995

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 G01N21/64 G01N21/76 G01N21/77

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 793 090 A (AVL MEDICAL INSTR AG) 3. September 1997 siehe Spalte 4, Zeile 34 - Spalte 5, Zeile 25 siehe Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 33; Abbildungen 1,2,5 siehe Spalte 4, Zeile 34 - Spalte 5, Zeile 25 siehe Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 33; Abbildungen 1,2,5,6 --- -/--	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juni 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Navas Montero, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>WO 95 33198 A (CIBA GEIGY AG ;SCHOTT GLASWERKE (DE); ZEISS STIFTUNG (DE); DANIELZ) 7. Dezember 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 14 - Zeile 15 siehe Seite 2, Zeile 25 - Seite 3, Zeile 2 siehe Seite 4, Zeile 21 - Seite 5, Zeile 10 siehe Seite 5, Zeile 20 - Seite 6, Zeile 5; Abbildungen 1,2</p> <p>---</p>	1-3,6-10
Y	<p>EP 0 244 394 A (AVL AG) 4. November 1987 siehe Seite 13, Zeile 35 - Seite 14, Zeile 7 siehe Seite 16, Zeile 8 - Seite 17, Zeile 9 siehe Seite 18, Zeile 34 - Seite 19, Zeile 26 siehe Seite 19, Zeile 35 - Seite 20, Zeile 20; Abbildungen 1,4,6</p> <p>---</p>	4,5
A	<p>EP 0 725 270 A (DAIKIN IND LTD) 7. August 1996 siehe Seite 3, Zeile 3 - Zeile 13; Abbildung 25</p> <p>-----</p>	1,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00701

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0793090 A	03-09-1997	AT 403745 B	25-05-1998
		AT 38396 A	15-09-1997
		JP 9325116 A	16-12-1997
		US 5779978 A	14-07-1998
WO 9533198 A	07-12-1995	AT 172300 T	15-10-1998
		AU 2317995 A	21-12-1995
		AU 689604 B	02-04-1998
		AU 2734695 A	21-12-1995
		CA 2190362 A	07-12-1995
		CN 1149335 A	07-05-1997
		CN 1149336 A	07-05-1997
		CZ 9603471 A	11-06-1997
		CZ 9603472 A	12-03-1997
		DE 69505370 D	19-11-1998
		DE 69505370 T	01-04-1999
		WO 9533197 A	07-12-1995
		EP 0759159 A	26-02-1997
		EP 0760944 A	12-03-1997
		FI 964664 A	24-01-1997
		FI 964684 A	27-01-1997
		HU 76407 A	28-08-1997
		HU 76406 A	28-08-1997
		JP 10501616 T	10-02-1998
		JP 10501617 T	10-02-1998
		PL 317379 A	01-04-1997
		PL 317402 A	14-04-1997
		SK 151296 A	09-07-1997
		SK 151396 A	09-07-1997
		US 5822472 A	13-10-1998
		ZA 9504325 A	27-11-1995
		ZA 9504327 A	27-11-1995
EP 0244394 A	04-11-1987	AT 390330 B	25-04-1990
		AT 390678 B	11-06-1990
		AT 109486 A	15-09-1989
		AT 77483 T	15-07-1992
		DE 3779807 A	23-07-1992
		DK 203587 A	24-10-1987
		JP 1914753 C	23-03-1995
		JP 6043965 B	08-06-1994
		JP 62261036 A	13-11-1987
		US 5039490 A	13-08-1991
		US 5157262 A	20-10-1992
		AT 270786 A	15-11-1989
EP 0725270 A	07-08-1996	JP 7318481 A	08-12-1995
		AU 698579 B	05-11-1998
		AU 2537995 A	18-12-1995
		US 5858800 A	12-01-1999
		WO 9532417 A	30-11-1995

